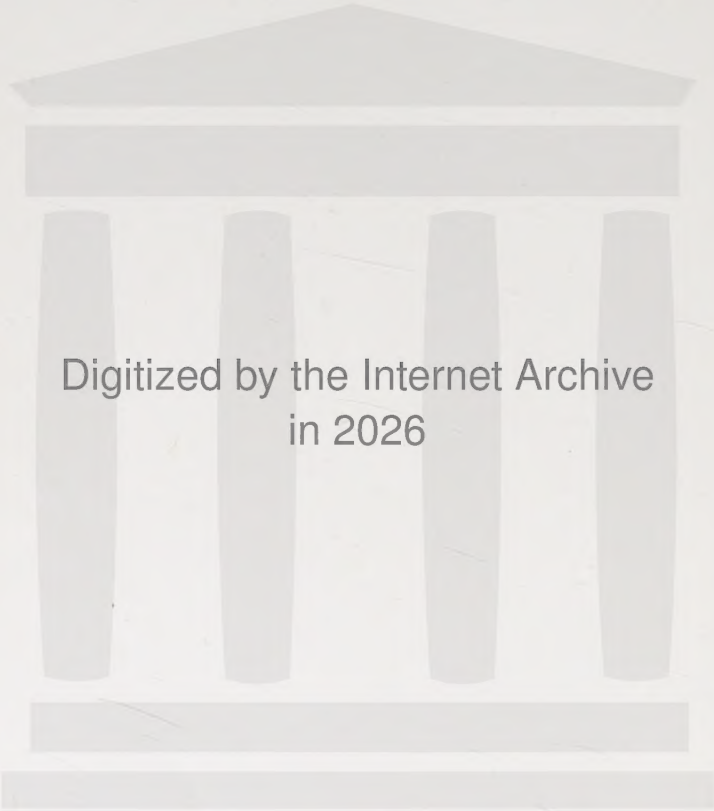


H. Ruge

Berlin 1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550805_0097

Aus der Universitäts-Kinderklinik und -Poliklinik der
Freien Universität Berlin - Kaiserin Auguste Victoria Haus
Direktor: Professor Dr. med. A. Loeschke

DER VERLAUF DER HEPATITIS EPIDEMICA IM KINDESALTER

Untersuchung an Hand von 249 Fällen
der Universitäts-Kinderklinik Berlin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Helmut Ruge
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hugo Gasteiger
Referent: Professor Dr. med. Egon Werner
Korreferent: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am:

4. JUNI 1984

Für die Überlassung des Themas und die Hilfe bei der Durchführung der Nachuntersuchungen sowie der Abfassung der Arbeit bin ich Herrn Priv. -Doz. Oberarzt Dr. Werner zu besonderem Dank verpflichtet.

Ebenfalls gebührt mein Dank den Schwestern der Poliklinik, welche mir bei den Nachuntersuchungen zur Seite standen.

I N H A L T

	Seite
I. EINFÜHRUNG	1
A. Historische Entwicklung der Hepatitisforschung	1
B. Problemstellung	4
II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	5
A. Das Krankengut	5
B. Untersuchungsmethodik	7
Kritik der Untersuchungsmethodik	8
C. Auswertungsmethodik	10
D. Ergebnisse	12
a) Summarische Aufzählung	13
b) Analyse	15
1. Normaler Verlauf	15
2. Protrahierter Verlauf	20
3. Rezidivierender Verlauf	24
4. Chronischer Verlauf	25
5. Letaler Ausgang	27
III. BESPRECHUNG	27
A. Zusammenfassende Besprechung der Ergebnisse	27
B. Vergleich mit anderen Autoren	33
IV. ZUSAMMENFASSUNG	36
Anhang	
Literatur	

I. EINFÜHRUNG

A. Die Bezeichnung Hepatitis epidemica (H. e.) wurde 1919 von LINDSTEDT auf Grund klinischer und epidemiologischer Erfahrungen geprägt. Das Krankheitsbild der H. e. ist identisch mit dem des Ikterus catarrhalis (VIRCHOW 1864). VIRCHOW nahm an, der Ikterus entstände durch entzündliche Veränderungen und dadurch bedingte Verlegung der ableitenden Gallenwege.

EPPINGER (7) wies als erster auf die Bedeutung von Leberzellnekrosen hin, als deren Ursache er ausschließlich eine toxische Schädigung der Leber vom Magen-Darm-Kanal her annahm; er sprach von Ikterus simplex. Dagegen betonte ASCHOFF (1) die infektiöse Genese; er sprach von Ikterus infectiosus simplex. v. BERGMANN (4) machte dann auf die fließenden Übergänge zwischen entzündlichen und degenerativen Veränderungen der Leber aufmerksam und führte den Begriff der diffusen Hepatopathie ein. Mit der Einteilung in eine anikterische, latent ikterische sowie manifest ikterische diffuse Hepatopathie weist er auf die untergeordnete Rolle des Ikterus als eines nicht konstanten Symptoms im Gefolge der Veränderungen am Leberparenchym hin. Solche Fälle von Ikterus catarrhalis oder simplex im Kindesalter mit ganz geringem oder fehlendem Ikterus beschrieb bereits KLEINSCHMIDT (22); er spricht ebenfalls von latenter (anikterischer) diffuser Hepatopathie.

Die Massenerkrankungen an H. e. im 2. Weltkrieg - besonders in den Armeen der kriegführenden Staaten -, aber auch nach dem Kriege, erbrachten neue Erkenntnisse in dem Wissen über die Ursachen, den Früh- und Spätverlauf der H. e. VOEGT (49) konnte durch Übertragungsversuche an Menschen als erster den klaren Beweis für die infektiöse Natur der H. e. erbringen. Allgemein wird heute ein Virus als infektiöses Agens angenommen.

Auf Grund klinischer Beobachtungen bauten v. BERGMANN und STROEBE (44) den Begriff der latenten Hepatopathie weiter aus. Sie bezeichnen damit jene Patienten, die nach durchgemachter H. e. weiter unter vorwiegend subjektiven Beschwerden zu leiden haben wie Unverträglichkeit für bestimmte Speisen, gastrische Beschwerden, Oberbauch-

druck, vorübergehend hellen Stühlen, Kopfschmerzen, Stimmungs labilität; während in diesen Fällen Hepatitissymptome üblicher Art vermißt würden, kann man in vielen Fällen doch mit Laboratoriumsuntersuchungen Abweichungen von der normalen Leberfunktion nachweisen. Diesen Zustand sahen sie als Resterscheinung einer durchgemachten H.e. oder als den Ausgangspunkt für die Folgekrankheiten der H.e. an, auf die bereits EPPINGER (7) hingewiesen hatte. Die Einführung der Leberpunktion erfolgte durch ROHOLM, KRARUP und IVERSEN (39). Ihre Weiterentwicklung zur gezielten Punktion durch Kopplung mit der Laparoskopie war das Verdienst KALKs; sie ermöglichte die Objektivierung der klinischen Symptomatik durch den morphologischen Befund.

Grundlegenden Aufschluß über den Verlauf der H.e. gab KALK (16, 17), indem er eine große Zahl von an H.e. erkrankten Patienten über Monate, z. T. über mehr als ein Jahr hinaus, klinisch und mit gezielter Punktion der Leber kontrollierte. Nach seinen Ergebnissen können auf das akute Stadium mit dem anatomischen Bild der großen roten Leber folgen:

1. Die Ausheilung, frühestens 6-8 Wochen, meistens 9-12 Wochen nach Ikterusbeginn.
2. Der Tod im Leberkoma mit dem anatomischen Bild der akuten gelben Leberdystrophie. Tritt bei dem akuten Zerfall des Leberparenchyms der Tod nicht ein, so entwickelt sich durch Regeneration desselben das Bild der "Kartoffelleber", charakterisiert durch harte Konsistenz, grobknollige Oberfläche und zwischen den Knollen liegende Narbenzüge. Dieser Prozeß zeigt keine Tendenz zum Fortschreiten.
3. Das Bild der v. BERGMANN'schen latenten Hepatopathie mit dem oben beschriebenen Beschwerdekomples. Dieses Bild ist mannigfaltig, es konnte auf Grund genauer Leberfunktionsdiagnostik sowie der gezielten Leberpunktion als Ausdruck anatomisch und auch prognostisch ganz verschiedener Folgezustände nach H.e. beobachtet werden. Man sollte daher von einer latenten Hepatopathie nur noch in den Fällen sprechen, die sich nicht einem der bekannten posthepatitischen Folgezustände zuordnen lassen.

- a) Prognostisch am günstigsten ist die posthepatitische Hyperbilirubinämie, die einen erheblichen Prozentsatz dieser Fälle ausmacht. Häufig treten hierbei Beschwerdeschübe auf, die schwer beeinflussbar sind und die von Leber- und Milz-Schwellung, erhöhtem Gehalt an indirektem Bilirubin im Blutserum, oft auch Vermehrung des Urobilinogens im Urin begleitet werden. Dabei zeigen aber Leberfunktionsproben und Leberpunktat normale Verhältnisse. Während das Krankheitsbild früher unter dem Namen "erworbener hämolytischer Ikterus" bekannt war, führte KALK dafür die Bezeichnung "posthepatitische Hyperbilirubinämie" ein. Er wollte diesen Folgezustand streng von jenen Fällen mit einem echten hämolytischen Ikterus abtrennen, welche nach H.e. nur extrem selten auftreten.

Während einige Autoren (13, 10, 12) als Ursache der posthepatitischen Hyperbilirubinämie eine Ausscheidungsstörung der Leberzelle für Bilirubin in den Vordergrund stellen, nimmt KALK (18) daneben eine vermehrte Hämolyse an; eine vermehrte Hämolyse wird dagegen auf Grund von Blutumsatzbestimmungen mit der Radiochrommethode von HEIMPEL, FRANZ und SCHUBOTHE (12) streng abgelehnt. Eine dritte Möglichkeit für die Entstehung der posthepatitischen Hyperbilirubinämie sieht KALK (18) in einer Anomalie des Porphyrinstoffwechsels mit pathologischer Neubildung von Bilirubin.

- b) Prognostisch ungünstiger sind jene Folgezustände der H.e., die mit pathologisch-anatomischen Leberveränderungen einhergehen und zum Bilde der chronischen Hepatitis überleiten. Bei geringer Schädigung kann auch hier noch eine Heilung erfolgen, bei größeren anatomischen Leberveränderungen ist eine Heilung aber fraglich oder nicht mehr möglich.

Als besondere Formen sind die anikterische Hepatitis sowie die rezidivierende H. zu nennen, welche in jede der beschriebenen Verlaufsmöglichkeiten übergehen können.

Die sogen. persistierende Hepatitis (18, 21) zeigt trotz Abklingens der klinischen Symptomatik weiter eine große rote Leber, ist aber prognostisch günstig zu beurteilen, da sie keinen Übergang in die chronischen Formen der H.e. zeigt. Schließlich beschrieb KALK (18, 21) die primär chronische Form der H.e.

Als Ursachen für den protrahierten oder chronischen Verlauf der H.e. nennt KALK (19):

1. Epidemiologische Faktoren, wie Virulenz des Erregers und Durchseuchung der Bevölkerung. Die Bedeutung dieses Faktors geht eindeutig aus einzelnen Epidemien mit sehr hohen Letalitätsziffern hervor (Basel 1946, 20 %).
2. Körperliche Belastung vor Ausheilung der H.e. Dieser Faktor wird auch von anderen Autoren als prognoseverschlechternd gewertet (2, 27, 24, 38).
3. Ernährungsfehler (24)
4. Infektionskrankheiten
5. Zerfall körpereigenen Eiweißes
6. Andere leberschädigende Faktoren.

B. Die H.e. ist in dichtbesiedelten Ländern in Friedenszeiten vorwiegend eine Kinderkrankheit. Im Säuglingsalter ist sie sehr selten, im 2. Lebensjahre selten. Ihr Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 5. - 15. Lebensjahr. Vom jugendlichen Erwachsenenalter an besteht in durchseuchten Gebieten wahrscheinlich eine weitgehende Immunität (41, 50).

Viele Autoren beschrieben bereits früher (1930-1935) den gutartigen Verlauf der Erkrankung im Kindesalter mit Ausheilung aller Fälle (8, 9, 33, 36). HORSTMAN und HAVENS (14) betonen den milden Verlauf der H.e. während zweier Epidemien in zwei Pflgeanstalten 1944/45; die 96 befallenen Kinder erkrankten wesentlich leichter als die ebenfalls betroffenen Erwachsenen. Es traten keine protrahierten Fälle und keine Todesfälle auf. Demgegenüber berichten WYLLIE und EDMUNDS (52) 1949 über 12 Fälle mit ungünstigem Verlauf im Kindesalter:

6 Fälle endeten letal mit dem Bild der gelben Leberdystrophie, 2 Fälle verliefen protrahiert, heilten aber noch nach 9 Monaten bzw. 4 Jahren aus, und 4 Fälle gingen in chronische Hepatitis oder Zirrhose über. Auch

MURPHY und JOHNS (35) berichten 1953 über drei Todesfälle aus einer Gruppe von 40 Kindern.

Diese Angaben zeigen, daß die oben beschriebenen schweren Verlaufsformen der H.e. auch im Kindesalter vorkommen. Quantitative Angaben über den Hepatitisverlauf im Kindesalter haben bislang nur wenige Autoren gemacht. KREDBA (25) gibt an Hand des sehr großen Krankenmaterials der Prager Zentralen Infektionsklinik genaue Zahlen über den Frühverlauf im Kindesalter. TRZIONKA (47) und ter MEULEN (32) machen außerdem quantitative Angaben über den Spätverlauf auf Grund von Nachuntersuchungen.

Es ist die Aufgabe dieser Arbeit, weitere zahlenmäßige Angaben über den Früh- und Spätverlauf der H.e. bei Kindern zu geben; insbesondere werden die Faktoren untersucht, welche zwar schon von verschiedener Seite für den unterschiedlichen Verlauf der H.e. verantwortlich gemacht, aber noch nicht quantitativ erfaßt wurden.

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. Das Krankengut

Diese Arbeit erfaßt 249 Kinder, die wegen einer H.e. von Mitte 1950 bis Ende 1960 in der Universitätskinderklinik der Freien Universität Berlin stationär behandelt wurden. Aus der wesentlich größeren Zahl der zunächst als H.e. diagnostizierten Fälle wurden an Hand der Krankengeschichten für diese Untersuchung nur solche ausgewählt, die sowohl dem klinischen Bild nach wie auch nach dem Ergebnis der speziellen Leberfunktionsdiagnostik einwandfrei eine H.e. aufwiesen. Mögliche Fälle von Inokulationshepatitis wurden nicht gesondert betrachtet; der nachgewiesene Zusammenhang zwischen einer vorausgegangenen Injektion und dem Ausbruch einer H.e. bei Berücksichtigung der Inkubationszeit war jedoch extrem selten. Anikterische Fälle von H.e. waren ebenfalls selten und praktisch zu vernachlässigen.

Die Verteilung der 249 an H.e. erkrankten Kinder auf den untersuchten Zeitraum von 10 Jahren ergab für

1950	4 Kinder	1954	35 Kinder	1958	23 Kinder
1951	3 "	1955	28 "	1959	28 "
1952	9 "	1956	34 "	1960	28 "
1953	16 "	1957	41 "		

Es zeigt sich also von 1951 bis 1954 ein deutlicher Anstieg der stationär behandelten Kinder mit H.e.; dagegen war von 1954 bis 1960 die jährliche Behandlungszahl etwa gleich groß. In 71 Fällen war dem Krankheitsausbruch nachweislich ein Hepatitis-Kontakt vorausgegangen; dabei fiel besonders die Häufigkeit von Familien- sowie Kinderheim-Endemien auf. Bei den übrigen 178 Fällen war ein Hepatitis-Kontakt in der Anamnese nicht nachzuweisen.

Die Behandlungsdauer in unserer Klinik betrug bei der Mehrzahl der Fälle 8 bis 10 Wochen. Die wesentlichen therapeutischen Maßnahmen waren die Einhaltung strikter Bettruhe sowie einer strengen Diät im akuten Stadium mit schrittweiser Lockerung derselben bei zunehmender Besserung. Bezüglich der Diät vollzogen wir den langsamen Übergang zur Normalkost in drei Etappen: Zunächst gaben wir eine Leberschonkost I, welche reich an Kohlenhydrat, arm an Eiweiß und fettfrei war; dabei standen im Vordergrund die Verabreichung von Schleimen, verschiedenen Mehlspeisen, Gemüse- und Fruchtsuppen. Der Übergang auf Leberschonkost II erfolgte bei deutlicher Besserung des klinischen Bildes und der Leberfunktionsproben meist nach 3-4 Wochen. Nunmehr wurden 15 g Butter täglich verabreicht sowie reichlich Eiweiß in Form von Quark und bestimmten Fleisch- und Fischgerichten zusätzlich zu den kohlenhydratreichen Speisen. Erst bei vollständiger Normalisierung des klinischen Bildes und aller Leberfunktionsproben gaben wir schließlich die Leberschonkost III; bei dieser erhöhten wir die Buttermenge auf 50 g täglich und erlaubten jetzt alle zarten, mageren und ungebratenen Fleisch- und Fischarten sowie auch Frischgemüse und Obst. Jedem Patienten wurde bei Beendigung der Behandlung eine genaue Anweisung zur Einhaltung dieser Diätstufe III für weitere 3 Monate mitgegeben. Im übrigen bestand die Therapie im täglichen Anlegen eines warmen Leberwickels sowie in der Verabreichung von Karlsbader Salz, Glukose und Vitaminen. Nur in schweren Fällen oder solchen mit schlechter Heilungstendenz wurden Leberhydrolysate in Form von Prohepar verabreicht;

in schwersten Fällen gaben wir Cortico steroide und Dauertropfinfusionen mit Glukoselösung und Aminosäurengemischen sowie Duodenalduschen mit MgSO_4 . Eine poliklinische Nachuntersuchung von 142 der 249 ehemals an H.e. erkrankten Kinder nahmen wir im Frühjahr 1961 vor, das war 3 Wochen bis 9 1/2 Jahre nach überstandener H.e.

B. Untersuchungsmethodik

Die Nachuntersuchung umfaßte:

a) Die Befragung der Kinder oder deren Mütter. Dabei wurden folgende Punkte besonders berücksichtigt: 1. Oberbauchbeschwerden; ihre Lokalisation (ob oben rechts), die Art ihres Auftretens (mit Druck oder Übelkeit), zeitliche Besonderheiten ihres Auftretens. 2. Unverträglichkeit von Fett, Hülsenfrüchten oder Süßigkeiten. 3. Andere Beschwerden gastrointestinaler Art: Appetitstörungen, isolierte Übelkeit, Blähungen, Obstipation, Diarrhoe. 4. Auftreten von typischen Hepatitissymptomen wie Ikterus, Stuhl- und Urinverfärbung. 5. Diätdauer nach Entlassung. 6. Andere Krankheiten.

Es wurde Wert darauf gelegt, ob die Beschwerden schon früher bestanden hatten oder nach der H.e. aufgetreten waren.

b) Den klinischen Befund, bestehend aus Palpation und Perkussion von Leber und Milz mit Beachtung ihrer Größe, Konsistenz und Druckschmerzhaftigkeit.

c) Die Leberfunktionsdiagnostik.

1. Die Bestimmung des direkten und indirekten Bilirubins im Serum nach JENDRASSIK und GROF. Dabei wurde ein Wert von über 1,0 mg% Gesamtbilirubin als erhöht gewertet.

2. Das WELTMANN'sche Koagulationsband (WKB).

3. Der Thymol-Trübungstest in der Ausführung nach WUNDERLY-WUHRMANN. Die Messung der Trübung erfolgte im Medico-Kolorimeter Modell IV 30 Minuten nach Mischung von Serum und Thymolreagens. Dabei galt eine Extinktion von:

unter 17,5	als negativ
17,5 - 31	" +
31 - 50	" ++
über 50	" +++

4. Die Cadmiumsulfatreaktion.

5. Die Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) seit Ende 1958.

6. Das Gesamteiweiß nach KJELDAHL.

7. Die Elektrophorese der Serumeiweißkörper; bis zum 1.3.1961 mit der optischen Methode nach ANTWEILER, danach in Form der Papierelektrophorese.

8. Die Blutsenkungsreaktion nach WESTERGREEN.

9. Das Urobilinogen im Urin.

Während der stationären Behandlung führten wir außerdem die Galaktose-Belastungsprobe durch. Dabei wurde jede Ausscheidung im Urin von mehr als 3 g und jede Ausscheidung nach mehr als 3 Stunden als pathologisch angesehen.

Kritik der Untersuchungsmethodik

Die Bewertung dieser diagnostischen Methoden als Kriterien für eine posthepatitische Leberschädigung erfordert einige kritische Bemerkungen. Der Ikterus ist zwar Ausdruck der akuten Leberschädigung, aber er ist kein zwangsläufiges Symptom einer Leberschädigung und sein Ausmaß kein Gradmesser derselben.

Besonders die anamnestischen Erhebungen unterlagen zahlreichen Unsicherheitsfaktoren. Vor allem mußten alle subjektiven Beschwerden ausgeschaltet werden, die nicht hepatitisbedingt waren, wie gastrische Beschwerden, sogen. Nabelkoliken, Leber- und Milz-Kapselschmerz nach Anstrengungen, Bauchbeschwerden bei Mädchen in der Pubertät, spezielle

Nahrungsunverträglichkeiten ohne Zusammenhang mit H.e. In einer Reihe von Fällen traten Bauchbeschwerden nach einem langen beschwerdefreien Intervall auf; diese wurden als nicht leberspezifisch gewertet, wenn es sich nicht um typische Lebersymptome handelte. Als leberspezifisch wurden in erster Linie posthepatitische Unverträglichkeiten von Fett sowie typische Oberbauchbeschwerden angesehen. Hier sei auf die Dissertation von ter MEULEN (32) verwiesen, dessen Nachuntersuchung einen etwa doppelt so langen Zeitraum nach H.e. erfaßt wie die unserige. Darin werden diese beiden Faktoren als wesentliche Indikatoren einer Leberschädigung gewertet gegenüber anderen Beschwerden gastrointestinaler und vasomotorischer Art, die weitgehend leberunspezifisch sind.

Auch die hier aufgeführten Leberfunktionsproben haben einen unterschiedlichen Wert für die Aufdeckung einer Leberschädigung. Der Thymoltrübungstest zeigt in einem hohen Prozentsatz der Fälle in allen Stadien der H.e. positiven Ausfall (3, 31). KUNKEL und LABBY (27) verweisen besonders auf seinen Wert bei der Diagnose von Rückfällen, KALK (18) auf den bei der Früherkennung sowie der Weiterverfolgung einer nicht ausgeheilten H.e. Aber verschiedene Autoren (3, 29) fanden, daß selbst bei den Zirrhosefällen ihres Krankengutes der Thymoltest nicht in allen Fällen positiv war. Das WKB steht in seiner Aussagekraft weit hinter dem Thymoltest (3, 23), ebenso die Cadmiumsulfatreaktion (3), die bei uns in allen Fällen positiv ausfiel und daher als nicht leberspezifisch gewertet wurde. Als besonders feine Funktionsprobe, auch zur Feststellung latenter Leberschäden, wird von verschiedener Seite die vermehrte Urobilinogenausscheidung im Urin bezeichnet, besonders nach Belastung (46); aber selbst bei Fällen von chronischer Hepatitis kann auch diese Probe negativ sein. Eine bleibende Verminderung der elektrophoretischen Albumin- sowie Vermehrung der γ -Globulin-Fraktion tritt erst bei den chronischen Stadien der Hepatitis auf.

Der SGPT-Test hat besondere Bedeutung bei der Früherkennung der H.e. sowie zur Erkennung von Rückfällen (43, 51). Mit all diesen sogenannten Leberfunktionsproben kann man jedoch nur Teilfunktionen der Leber erfassen; auch sind sie alle nicht streng leberspezifisch, wie die obigen Ausführungen zeigten. Sie können daher einen Leberschaden nur als Gesamtheit und in Verbindung mit Anamnese und klinischem Bild aufdecken.

C. Auswertungsmethodik

Die Problemstellung dieser Arbeit ergab die Notwendigkeit, unser Krankengut nach bestimmten Gesichtspunkten zu klassifizieren; nur so erschien es möglich, eine Erklärung für den unterschiedlichen Verlauf der H.e. zu finden, wie er in den meisten Fällen schon während der ersten stationären Behandlung, endgültig aber erst bei der Nachuntersuchung Monate oder Jahre danach sichtbar wurde.

a) Zunächst erfolgte eine Einteilung nach der Zeitspanne zwischen Hepatitisbeginn und Normalisierung der Befunde. Eine Normalisierung wurde angenommen, wenn die Gesamtheit der erhobenen klinischen und funktionsdiagnostischen Befunde weitgehende Rückkehr zur Norm zeigte. Diese Einteilung nahmen wir vor, um festzustellen, ob eine Abhängigkeit des Spätverlaufs der H.e. von der Dauer des akuten bzw. subakuten Stadiums besteht.

1. Wir ordneten in eine erste Gruppe diejenigen Fälle ein, welche Normalisierung der Befunde nach 12 Wochen zeigten, und nannten diesen Verlauf "Normalen Verlauf". Innerhalb dieser Gruppe unterschieden wir noch Fälle, die schon nach 4 Wochen und solche, die nach 8 Wochen Normalisierung der Befunde zeigten. 2. In eine zweite Gruppe mit "Protrahiertem Verlauf" stuften wir solche Fälle ein, die 12 Wochen bis 24 Monate bis zur Normalisierung brauchten. Diese Begrenzung beruht auf der Zusammensetzung unseres Krankenguts; WYLLIE und EDMUNDS (52) geben einen Fall an, der noch 4 Jahre nach akuter Hepatitis ausheilte. Hier unterschieden wir weiter solche Fälle, die nach 6 Monaten und solche, die nach 12 Monaten Normalisierung der Befunde zeigten. 3. Schließlich faßten wir in einer dritten Gruppe jene Fälle zusammen, die nach 2 Jahren noch keine Normalisierung der Befunde aufwiesen: Das sind die Fälle mit "Rezidivierendem oder Chronischem" Verlauf.

b) Außerdem analysierten wir unser Krankengut noch nach folgenden Gesichtspunkten:

1. Nach dem Auftreten anderer Krankheiten - besonders infektiöser Natur - in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit der H.e., die geeignet

sind, die H.e. ungünstig zu beeinflussen. Es wurden in dieser Gruppe nur solche Fälle berücksichtigt, die keine schwere akute Leberschädigung aufwiesen, wie sie in der folgenden Gruppe charakterisiert wird.

2. Nach dem Auftreten einer besonders schweren Leberschädigung im akuten Stadium, kenntlich an stark erhöhten Bilirubinwerten, starker Leberschwellung, hochpathologischem Ausfall der Leberfunktionsproben. Wir faßten in dieser Gruppe mit "Akuter Leberschädigung I" Fälle zusammen, deren Bilirubinwert über 5 mg% anstieg, deren Lebervergrößerung mindestens 3 cm unter dem Rippenbogen, deren Thymoltrübung +++ und deren WKB 1 - 9 und mehr betrug; auch stark pathologischer Ausfall der Galaktoseprobe wurde hierbei berücksichtigt. Entsprechend dem oben Gesagten wurden in diese Gruppe auch Fälle eingestuft, deren Bilirubinwert niedrig war, die aber mehr als eine pathologische Funktionsprobe aufwiesen, welche die oben bezeichneten Grenzen überschritt. Eine Thymoltrübung von +++ wurde auch isoliert als ausreichender Befund für diese Gruppe gewertet, ebenso eine Lebervergrößerung von 3 cm unter dem Rippenbogen. Es wurden in dieser Gruppe nur solche Fälle berücksichtigt, die keine komplizierende Krankheit aufwiesen.

In einer Sondergruppe mit "Akuter Leberschädigung II" faßten wir jene Fälle zusammen, deren Bilirubinwert 8 mg% oder höher war.

3. Vereinigten wir in einer Gruppe Fälle, die sowohl eine komplizierende Krankheit als auch eine schwere akute Leberschädigung aufwiesen.

4. Suchten wir in der Anamnese nach Anzeichen einer schon vor der stationären Behandlung bestehenden H.e. ohne ausreichende Behandlung bezüglich Bettruhe und Diät,

5. nach dem Auftreten von Rückfällen in der akuten Phase der H.e.,

6. schließlich nach dem Einfluß von konstitutionellen Faktoren sowie dem des Lebensalters auf den Verlauf der H.e. An dieser Stelle sei noch bemerkt, daß der Einfluß einer speziellen medikamentösen Therapie auf den Verlauf der H.e. in dieser Arbeit nicht erörtert wird. Das war auf Grund unseres Krankengutes auch gar nicht möglich, da alle Kinder nach dem gleichen Schema behandelt wurden und somit eine Vergleichsmöglichkeit verschiedener Behandlungsverfahren nicht bestand. Im übrigen ist die Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung der H.e. noch sehr umstritten.

D. Ergebnisse

Nachuntersuchte 142		Iso- lierte Rest- befunde
Leber- schädigung	Heilung	
Chron. Hep. und Zirrhose 5	Urobilin. $\pm$ = 1 nur subjektive Beschwerden = 6	
Posthep. Hyperbilirubinämie 11	Leber 1 cm unter dem Rippenbogen ver- breitert = 8 2 Leberbefunde leicht verändert = 9	
Latente Hepatopathie 15	WKB 1-8 = 9 Restitutio ad = 78 integrum	

Abb. 1

a) Von den 142 nachuntersuchten Kindern zeigten 78 eine Restitutio ad integrum. Residuen der Hepatitis waren hier weder klinisch noch blut-chemisch nachzuweisen.

Die Nachuntersuchung der übrigen 64 Kinder ergab von der Norm abweichende Befunde, wenn diese auch zu einem wesentlichen Teil geringfügiger Natur waren. Eine im Anhang beigelegte Tabelle (I) gibt eine Übersicht über die Fälle. Es werden darin Befunde der poliklinischen Nachuntersuchung denen der akuten Hepatitis-Periode gegenübergestellt. Die Tabelle enthält außer den Befunden der verschiedenen Untersuchungs- und Auswertungsmethoden, die oben ausführlich besprochen sind, noch Angaben über das Alter der Kinder, das Zeitintervall zwischen akuter Hepatitis und Nachuntersuchung sowie über die Diagnose der Folgezustände nach H.e. Bei letzteren unterschieden wir 2 Gruppen:

1. Die erste umfaßt Fälle mit einem "Isolierten Restbefund" nach H.e. Es handelt sich dabei um 33 Fälle, die nur solche Abweichungen von der Norm aufwiesen, welche die von uns aufgestellten Bedingungen für das Vorliegen einer posthepatitischen Leberschädigung nicht erfüllten. Davon zeigten 27 Kinder objektiv gering pathologische Befunde, ohne daß noch irgendwelche posthepatitischen Beschwerden vorlagen:

Es bestand in 8 Fällen eine geringe Lebervergrößerung von etwa 1 cm unter dem Rippenbogen, in 9 Fällen eine Rechtsverbreiterung des WKB von 1-8 und bei einem Kind fand sich Urobilinogen vermehrt im Harn als einziger von der Norm abweichender Befund. In 9 Fällen zeigten zwei Untersuchungsmethoden leicht pathologische Befunde; auch hier bestanden Lebervergrößerung von 1 cm unter dem Rippenbogen, ein WKB von 1-8, vermehrtes Urobilinogen im Harn und einfach positive Thymoltrübung.

Bei diesen Befunden handelt es sich z.T. sicher um Restbefunde nach H.e. Nach den oben gemachten kritischen Bemerkungen über die Leberfunktionsdiagnostik muß aber auch an die Möglichkeit leberunspezifisch pathologischer "Leberfunktionsproben" gedacht werden. ter MEULEN (32) hat in seinem Krankenmaterial ebenfalls eine Anzahl von Fällen mit einzelnen pathologischen Leberfunktionsproben bei sonst völlig normalem Befund; auch er wertet diese Abweichungen nicht als Leberschädigung. Bei 6 Kindern bestanden isoliert subjektive Beschwerden, ohne

daß objektiv irgend ein verdächtiger Befund erhoben werden konnte; und zwar blieben in 3 Fällen nach der H.e. Unverträglichkeitserscheinungen bestehen, in 2 Fällen bestanden posthepatitisch unbestimmte Bauchbeschwerden, in einem Fall entwickelte sich Sodbrennen. Auch diese 6 Kinder wurden als geheilt betrachtet.

Damit erhöht sich die Zahl der nach H.e. ausgeheilten Erkrankungsfälle von 78 auf 111 (78, 2 %).

2. Die zweite Gruppe der Folgezustände umfaßt die 31 Kinder (21, 8 %) mit einer posthepatitischen Leberschädigung. Bei diesen mußte 15 mal die Diagnose einer posthepatitischen latenten Hepatopathie gestellt werden:

5 Patienten hatten nur subjektive Beschwerden stark leberspezifischer Natur wie Schmerzen im rechten Oberbauch, typische Unverträglichkeiten, Übelkeit und Bauchschmerzen in Verbindung mit körperlicher Belastung. In einem Fall kamen die Beschwerden im Zusammenhang mit zeitweisem Auftreten von hellen Stühlen. Dagegen bestanden bei 10 Kindern zusätzlich zu den Beschwerden objektiv pathologische Befunde; und zwar meistens eine Lebervergrößerung von 1-2 cm unter dem Rippenbogen, entweder isoliert oder in Verbindung mit einzelnen leicht veränderten Funktionsproben, sowie fast immer mit deutlichem Leberdruckschmerz.

Bei 11 Kindern stellten wir eine posthepatitische Hyperbilirubinämie fest mit erhöhten Werten des indirekten Bilirubins im Serum zwischen 1, 04 und 2, 37 mg%. In 5 Fällen war die Hyperbilirubinämie der einzige auffallende Befund, während subjektive Angaben und klinischer Befund keinerlei Besonderheiten ergaben. Dagegen fand sich bei den übrigen 6 Kindern ein typisches Bild: Intermittierend erfolgten Krankheitserscheinungen, die denen einer akuten H.e. nahekamen, mit Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen; dabei bestand ein wechselnd leichter Ikterus, Urobilinogenvermehrung im Harn sowie vorübergehende Leber- und Milzvergrößerung. Diese Symptome waren im Einzelfall verschieden stark ausgeprägt. Gemeinsam war ihnen das Fehlen jeglicher Veränderung der Leberfunktionsproben.

Schließlich wurde in 5 Fällen eine chronische Hepatitis festgestellt und davon bei 2 Patienten eine Leberzirrhose histologisch gesichert. Auffallend waren die geringen spezifischen Beschwerden in 4 Fällen sowie das

gute Allgemeinbefinden. Die Bilirubinwerte waren bei 3 Kindern normal, bei den übrigen zwei wechselnd leicht erhöht. Die Leber war in vier, die Milz nur in 2 Fällen vergrößert. Von den Serumlabilitätsproben war das WKB bei allen 5 Patienten nach rechts verbreitert, die Thymolprobe nur bei 2 Kindern positiv. Eine starke Verschiebung der Bluteiweißkörper im Elektrophoresediagramm mit einer Albuminverminderung und γ -Globulinvermehrung bestand 4 mal. Die Blutsenkungsreaktion war bei 2 Kindern deutlich erhöht.

b) Abhängigkeit der Endzustände von der akuten Verlaufsform der H.e.

1. Normaler Verlauf

Weitaus die Mehrzahl - nämlich 209 (84 %) der 249 an H.e. erkrankten Kinder - zeigten eine normale Verlaufsform. Im einzelnen brauchten 44 Kinder (17,7 %) nur 4 Wochen, 105 Kinder (42,2 %) 4-8 Wochen und 60 Kinder (24,1 %) 8-12 Wochen bis zur Normalisierung der Befunde.

Bezüglich der Faktoren, die geeignet erschienen, den Verlauf der H.e. zu beeinflussen, ergab sich folgendes Bild (Tab. 1):

Zeit bis zur Normalisie- rung der Befunde	Zahl der Fälle	Besondere Faktoren				
		keine	akute Leberschä- digung I	kompli- zierende II Erkrank- ung	akute Leber- schädigung u. kompl. Erkrank- ung	
bis 4 W.	44	22	7	1	10	4
4-8 W.	105	41	32	5	14	13
8-12 W.	60	22	19	5	10	2
Insgesamt:	209	85	58	11	34	19

Tabelle 1

Bei 85 dieser 209 Kinder war der Verlauf unauffällig. 69 Kinder hatten eine besonders starke akute Leberschädigung. Von diesen zeigten 58 Kinder eine "Akute Leberschädigung I":

Kennzeichnend in 31 Fällen an Bilirubinwerten im Serum zwischen 5 und 8 mg %, in 17 Fällen einer zusätzlichen Thymoltrübung von +++, einer Lebervergrößerung von 3 cm unter dem Rippenbogen, einem rechtsverbreiterten WKB von 1-9 und mehr oder einer sehr stark positiven Galaktosebelastungsprobe; in 4 Fällen an einer Kombination der hochpathologischen Leberfunktionsproben ohne Erhöhung der Bilirubinwerte über 5 mg %, in 5 Fällen an einer isolierten Lebervergrößerung von 3 cm unter dem Rippenbogen, in einem Fall an einer isolierten Thymoltrübung von +++.

Dagegen hatten 11 Kinder eine "Akute Leberschädigung II". Auffällig in dieser Gruppe war der in der Mehrzahl der Fälle nur gering pathologische Ausfall der Leberfunktionsproben. Bei 53 Kindern traten insgesamt 67 komplizierende Erkrankungen auf (Tab. 2); 19 dieser Kinder hatten gleichzeitig eine "Akute Leberschädigung I oder II". Eine Übersicht gibt folgende Zusammenstellung:

Komplizierende Erkrankung	Zahl
Infekte d. Nasen-Rachen-Raums	26
Infektionskrankheiten	16
Pyodermien	8
Operative Eingriffe	5
Sonstige Krankheiten	12
Insgesamt:	67

Tabelle 2

Eine unbehandelte Hepatitis in der Anamnese bzw. einen Rückfall in der 5. Woche nach Ikterusbeginn zeigten bei "Normalem Verlauf" nur je ein Kind.

Konstitutionelle Besonderheiten bestanden bei 12 von 209 Kindern: Sie waren nicht altersentsprechend entwickelt, besonders hinsichtlich ihres Gewichtes; sie aßen schlecht und waren häufig stark sensibel. Wegen der geringen Zahl dieser Fälle wurde das Bestehen weiterer erschwerender Faktoren bei ihnen nicht berücksichtigt.

Diese verschiedenen Faktoren zeigten nun hinsichtlich ihres Einflusses auf die Dauer des akuten Stadiums folgendes (Tab. 1):

Der prozentuale Anteil unauffällig verlaufener Fälle nahm ab mit verzögertem Abklingen des akuten Stadiums:

Bei einer Normalisierung der Befunde bis zu 4 Wochen waren es 50 %, bis zu 8 Wochen 39 % und bis zu 12 Wochen 36 % der Fälle. Umgekehrt war der prozentuale Anteil der Kinder mit "Akuter Leberschädigung I und II" höher bei längerer Dauer der akuten H.e. und zwar im gleichen Maße, wie der Anteil der unauffällig verlaufenen Fälle abnahm:

Er betrug in der ersten Gruppe 18 %, in der zweiten 35 %, in der dritten 40 %. Insbesondere nahm der Anteil der Fälle mit "Akutem Leberschaden II" dabei jeweils um das Doppelte zu; die entsprechenden Zahlen lauten: 2 %, 5 %, 8 %.

Aus diesen Zahlen ergibt sich eine Abhängigkeit der Dauer des akuten Stadiums von der Schwere der akuten Leberschädigung. Dagegen zeigten die verschiedenen komplizierenden Erkrankungen keinen Einfluß auf die Dauer der akuten H.e.

Die Beziehung zwischen den Endzuständen nach H.e. und der verschieden langen Zeitdauer bis zur klinischen Heilung der akuten H.e. zeigt die Tab. 3:

Zeit bis zur klin. Heilung d. akuten H.e.	Gesamtzahl () Nach- untersuchte	Endzustände			
		kein patho- logischer Befund	Hyper- biliru- binämie	latente Hepato- pathie	isolierter Restbefund
bis 4 W.	44 (32)	23 (70%)	1	3	5 (16 %)
4-8 W.	105 (59)	31 (52%)	4	10	14 (24 %)
8-12 W.	60 (25)	15 (60%)	-	1	9 (36 %)
Insgesamt :	209 (116)	69 (59, 4%)	5 (4, 5%)	14 (12%)	28 (24, 1%)

Tabelle 3

Daraus ergibt sich für die beiden Gruppen mit einer Dauer der akuten H.e. von bis zu 4 Wochen und von 8-12 Wochen eine höhere endgültige Ausheilungsrate als für die Gruppe mit 4-8 wöchiger Erkrankungszeit. Bei Einbeziehung der Kinder mit isolierten Restbefunden ist die Ausheilungsrate in der Gruppe mit 8-12 wöchiger Erkrankungszeit sogar höher als in derjenigen mit nur 4 wöchiger Erkrankungszeit. Hervorzuheben ist mit 10 von 59 Fällen der hohe Anteil der Fälle mit latenter Hepatopathie in der Gruppe mit einer Dauer der akuten H.e. von 4-8 Wochen, weiter mit 1 von 25 Fällen der niedrige Anteil der Fälle dieses Krankheitsbildes in der Gruppe mit 8-12 wöchiger Dauer der akuten H.e. Auch Hyperbilirubinämien sind am häufigsten nach 4-8 wöchiger Erkrankungszeit, während nach 8-12 wöchiger Erkrankungszeit kein Fall von Hyperbilirubinämie nachzuweisen ist.

Die Beziehung der Endzustände nach H.e. zu den verschiedenen das akute Stadium der H.e. erschwerenden Faktoren zeigt folgende Tabelle:

besondere Faktoren im akuten Stadium	Gesamtzahl () Nach-untersuchte	Endzustände			
		kein pathologischer Befund	Hyperbilirubinämie	latente Hepatopathie	isolierter Restbefund
keine	85 (50)	33 (66%)	2	4 (8%)	11 (22%)
akute Leberschädigung	I 58 (30)	11 (36,7%)	2	8 (26,6%)	9 (30%)
	II 11 (6)	5	-	1	-
komplizierende Erkrankung.	53 (29)	19 (65,5%)	1	1	8 (27,5)

Tabelle 4

Etwa gleiche Verhältnisse zeigten die Nachuntersuchten nach unauffälligem Verlauf der akuten H.e. mit 88 % ausgeheilten Fällen und diejenigen der Gruppe mit komplizierenden Erkrankungen während der akuten H.e. mit einer Ausheilungsrate von sogar 93,0 %; allerdings war der Prozentsatz von Fällen mit Restbefunden bei den letzteren mit 27,5 % etwas höher als bei den ersteren mit 22 %.

Demgegenüber betrug die Ausheilungsrate der Kinder mit "Akuter Leberschädigung I" nur 66,7 %, wobei knapp die Hälfte dieser Kinder noch isolierte Restbefunde aufwiesen.

Von den 6 nachuntersuchten Kindern mit "Akuter Leberschädigung II" waren dagegen alle bis auf einen ausgeheilt.

Von 30 nachuntersuchten Kindern mit "Akuter Leberschädigung I" wiesen 8 (26,6 %) eine latente Hepatopathie auf, während der entsprechende Anteil bei den Kindern mit unauffälligem Verlauf der akuten H.e. 4 von 50 Nachuntersuchten (8 %) beträgt. Dagegen betrafen die posthepatitischen Hyperbilirubinämien alle Gruppen etwa gleichmäßig.

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen posthepatitischem Endzustand und bestimmten die akute H.e. komplizierenden Erkrankungen ließ sich nicht herstellen, wie die Tabelle II im Anhang zeigt.

Von den 12 Fällen mit konstitutionellen Besonderheiten wurden 8 nachuntersucht. Von diesen zeigten 5 Ausheilung; allerdings waren darunter 2 Kinder mit isolierten Restbefunden. 3 Kinder dagegen hatten eine latente Hepatopathie; auffälligerweise handelte es sich bei diesen 3 Patienten um die einzigen Fälle von latenter Hepatopathie, welche trotz einer akuten Leberschädigung nur eine Erkrankungsdauer von 4 Wochen aufwiesen. Dieser Umstand könnte auf den Einfluß einer konstitutionellen Komponente hinweisen.

Bezüglich der Altersdisposition ergibt die im Anhang beigelegte Tabelle III folgendes: Die Alterszusammensetzung der Fälle mit normalem Verlauf entspricht nahezu genau der Gesamtalterszusammensetzung; die 6 - 10 Jahre alten Kinder machen ungefähr die eine Hälfte, die 1 - 5 Jährigen und 11 - 15 Jährigen die zweite Hälfte aller Fälle aus.

Die Folgezustände nach H.e. dieser Gruppe zeigen eine Häufung bei den 6 - 10 Jährigen; besonders gilt das für die 5 Fälle mit einer Hyperbilirubinämie, welche alle dieser Altersgruppe angehören.

2. Protrahierter Verlauf

29 Kinder, d.h. 11,6 % aller an H.e. Erkrankten, hatten einen protrahierten Verlauf; und zwar brauchten 20 (8 %) 3 - 6 Monate bis zur Normalisierung im oben definierten Sinne, 7 (2,8 %) brauchten 6 - 9 Monate, und schließlich zeigten 2 (0,8 %) erst nach 10,5 bzw. nach mehr als 12 Monaten Normalisierung. Insgesamt wurden 19 der 29 Kinder nachuntersucht. Zwischen dem protrahierten Verlauf und den verschiedenen untersuchten Faktoren bestanden folgende Zusammenhänge (Abb. 2):

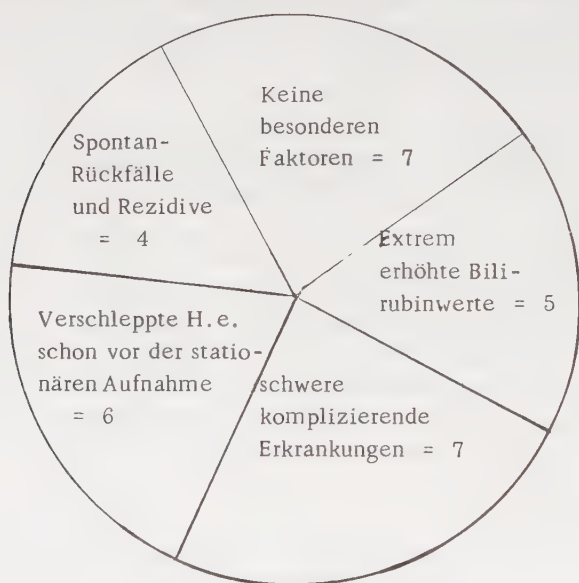


Abb. 2

a) In 7 Fällen konnte keinerlei Ursache für den protrahierten Verlauf gefunden werden. Alle diese Kinder waren von Beginn der H.e. an in unserer klinischen Behandlung, und bei allen handelte es sich um die erste Hepatitis. Alle 7 Kinder wurden nachuntersucht: 4 Kinder entwickelten eine Hyperbilirubinämie; alle 4 hatten eine Dauer des akuten Stadiums von 3 - 6 Monaten und bis auf ein Kind zeigten sie noch bei der Entlassung leicht erhöhte Bilirubinwerte. Im 5. Fall entwickelte sich eine latente Hepatopathie. Diese 5 Kinder sind die einzigen mit einem Folgezustand nach protrahiertem Verlauf der H.e. Im 6. und 7. Fall erfolgte Ausheilung.

Bei diesen beiden Kindern hatte das akute Stadium 4 bzw. 10 1/2 Monate gedauert; die Nachuntersuchung 3 Monate nach Entlassung aus der Klinik ergab keinerlei pathologischen Befund.

b) In 5 Fällen gingen dem protrahierten Verlauf sehr hohe Serumbilirubinwerte im akuten Stadium voraus. Die Bilirubinwerte betrugen 10 mg% und darüber, ein Kind erreichte einen Wert von 21,6 mg%. Auffallend war, daß alle Leberfunktionsproben nur geringe Veränderungen aufwiesen; auch bestand nur geringe Leberschwellung, bis auf ein Kind mit einer Lebervergrößerung von 4 cm unter dem Rippenbogen. Die Normalisierung der Bilirubinwerte erfolgte 4 mal auffallend gleichmäßig nach 3 - 4 Monaten, nur bei einem Kind erst nach 7 1/2 Monaten. Lediglich in einem Fall - bei einem jungen Säugling - bestand zur Zeit der Entlassung noch ein Bilirubinwert von 1,6 mg%, und die Leber überragte den Rippenbogen noch um 2 cm; dieser Befund kann aber im Säuglingsalter noch als physiologisch gelten.

Die Nachuntersuchung von 4 Kindern dieser Gruppe ergab bei allen eine Ausheilung der H.e. Es wurde eine bei dem nunmehr 12 Monate alten Säugling tastbare Leber von 1 cm unter dem Rippenbogen als normal gewertet. Bei dem Kind mit 7 1/2 monatiger Dauer der akuten H.e. ergab die Nachuntersuchung 3 Monate nach Entlassung aus der Klinik noch einen einfach positiven Thymoltrübungswert und ein WKB von 1 - 8 bei sonst einwandfreien Befunden. Diese Veränderungen wurden als isolierte Restbefunde gewertet.

c) Bei 7 Kindern waren offensichtlich komplizierende Erkrankungen die Ursache des protrahierten Verlaufs.

Es handelte sich bei 5 Patienten 3 mal um eitrige Anginen, - in einem Fall bei gleichzeitig bestehender Appendicitis - einmal um eine hartnäckige Furunkulose und einmal um eine schwere hämorrhagische Enteritis. 4 dieser 5 Patienten hatten gleichzeitig eine "Akute Leberschädigung I" und dabei konstant eine Lebervergrößerung von 3 cm unter dem Rippenbogen. Das lange Bestehen dieser Lebervergrößerung war dabei das führende Symptom; bei 3 Kindern zusammen mit einem positiven Thymoltrübungstest, in 2 Fällen zusätzlich mit stark pathologischer Galaktosebelastungsprobe. Bei einem Kind kam es zu starker Leberschwellung in zeitlichem Zusammenhang mit dem Ausbruch einer Angina. In

4 Fällen bestand eine starke Lebervergrößerung auch noch bei der Entlassung nach 3 Monaten, zweimal zusammen mit positiver Thymoltrübungsreaktion und positiver Galaktosebelastungsprobe. Eine Nachuntersuchung konnten wir nur bei einem dieser 5 Kinder vornehmen; sie ergab eine isolierte Lebervergrößerung von 1 cm unter dem Rippenbogen.

Schließlich gehören in diese Gruppe 2 Kinder mit einer H.e. im Anschluß an einen operativen Eingriff; bei beiden bestand gleichzeitig eine "Akute Leberschädigung I". Bei einem Kind war vor Hepatitisbeginn eine Adenotomie erfolgt; außerdem wurde eine Parazentese vorgenommen wegen einer eitrigen Otitis media, die auch während der H.e. anhielt. Die Entlassung konnte wegen langanhaltend positiver Thymoltrübungsreaktion erst nach 5 Monaten erfolgen. Die Nachuntersuchung ergab das Weiterbestehen von subjektiven Beschwerden sowie einer Lebervergrößerung im ersten Jahr nach H.e. 3 1/4 Jahre danach war endgültige Ausheilung erfolgt.

Bei dem anderen Kind begann die H.e. 2 Monate nach operativer Korrektur eines Ventrikelseptumdefektes; außerdem bekam dieses Kind eine schwere Polyneuritis mit ausgedehnten Lähmungen und Reflexausfällen sowie Varizellen. Der Hepatitisverlauf war charakterisiert durch ständigen Wechsel der Bilirubinwerte und der Lebervergrößerung sowie durch ständig erhöhte SGPT-Werte und γ -Globulinvermehrung. Diese Befunde hatten sich auch bei der Entlassung nach 6 monatiger Behandlung nicht normalisiert. Eine Nachuntersuchung einen Monat später in einer anderen Klinik ergab dann aber bis auf minimale Abweichungen normale Befunde, so daß wir das Kind als geheilt ansahen und in die Gruppe der Fälle mit "Isoliertem Restbefund" einstufen.

d) 6 Kinder hatten vor der Aufnahme in unsere Klinik schon seit Wochen oder Monaten eine H.e., welche nicht oder nur unzureichend behandelt worden war; Ein Kind hatte schon seit langem typische Hepatitisbeschwerden ohne Ikterus. Erst nach stationärer Aufnahme entwickelte sich während der Behandlung einer Neuropathie mit Megaphen das typische Bild einer H.e. mit Ikterus; eine Normalisierung erfolgte erst nach 13 Wochen. Hier muß eine zusätzliche Schädigung durch Megaphen angenommen werden.

Bei einem zweiten Kind war eine 4 Monate vorausgegangene H.e. zwar stationär behandelt worden; doch hatte sie danach 2 Monate weiterbestanden, bevor das Kind in unsere Behandlung kam. Auch bei uns zeigte

der Leberstatus trotz intensiver 5 monatiger Behandlung keine vollständige Normalisierung. Beide Fälle konnten nicht weiterverfolgt werden, so daß ihr Ausgang ungewiß bleibt.

Bei einem dritten Kind bestanden seit über 12 Monaten Subikterus, Anorexie und helle Stühle, Symptome, die einer latenten Hepatopathie dringend verdächtig sind. In unserer Klinik wurde dann als einzige Abweichung vom Normalen eine stark pathologische Galaktosebelastungsprobe gefunden. Die poliklinische Kontrolle ergab eine Ausheilung zwischen 1 und 2 Jahren nach Hepatitisbeginn.

Bei den drei übrigen Kindern hatte die H.e. übereinstimmend 6 - 8 Wochen vor der Klinikeinweisung begonnen. Sie wurden alle nur mit 4 Wochen Bettruhe behandelt und erlitten 4 - 8 Wochen nach Hepatitisbeginn einen Rückfall; dabei entwickelte sich in 2 Fällen ein intensiver Ikterus mit Bilirubinwerten von 8,6 bzw. 7 mg% mit starker Leberschwellung von 3 1/2 bzw. 2 1/2 cm unter dem Rippenbogen. In allen 3 Fällen erfolgte vollständige Normalisierung 3 - 6 Monate nach Hepatitisbeginn. Eine Nachuntersuchung 6 Jahre später ergab bei einem dieser Fälle eine isolierte Lebervergrößerung von 1 1/2 cm unter dem Rippenbogen bei sonst normalen Befunden.

e) Schließlich traten in 3 Fällen ohne ersichtlichen Grund bei regelrechter klinischer Behandlung 3 - 9 Wochen nach Hepatitisbeginn Rückfälle auf. Bei 2 Patienten entwickelte sich wiederum ein intensiver Ikterus mit Bilirubinwerten von 7,6 bzw 8,4 mg% sowie eine starke Leberschwellung, im 3. Fall bestanden eine sehr starke Thymoltrübungsreaktion (+++) sowie ein WKB von 1 - 9. Diese Kinder brauchten 5 1/2, 6 1/2 und 7 Monate bis zur Normalisierung, wobei in 2 Fällen bei Entlassung noch Restbefunde bestanden. Eine Nachuntersuchung von 2 dieser Kinder ergab 2 bzw. 4 Jahre später Ausheilung.

f) In einem Fall trat 2 Jahre nach überstandener Hepatitis ein Rezidiv auf. Das betreffende Mädchen kam nach 3 monatiger häuslicher Behandlung mit nur noch wenig pathologischen Befunden zu uns, welche nach 2 Monaten normalisiert waren. Die Nachuntersuchung 8 Jahre später ergab Ausheilung.

Von den 4 Patienten mit konstitutionellen Besonderheiten in der Gruppe der Fälle mit protrahiertem Verlauf konnten nur 2 nachuntersucht

werden. Bei dem einen Kind handelte es sich um den Fall mit latenter Hepatopathie, welcher nach ursächlich nicht geklärtem protrahierten Verlauf auftrat (Gruppe a); dieses Kind aß schlecht, war schwächlich und untergewichtig. Das andere Kind war der 4 Jahre alte Knabe mit dem extrem hohen Bilirubinwert von 21,6 mg%, der bei der Nachuntersuchung nur noch subjektive Beschwerden hatte; das Kind war ein ehemaliges Frühgeborenes mit schlechtem Appetit und mangelhafter Gewichtszunahme, welches im übrigen typische Zeichen von neuropathischer Konstitution aufwies.

Bezüglich der Altersdisposition in dieser Gruppe fanden wir folgendes (Tab. III, Anhang): Während die 6-10 Jahre alten Kinder etwa ebenso häufig vertreten sind wie es dem Gesamtaltersaufbau entspricht, haben die 11-15 jährigen wesentlich stärkeren, die 1 - 5 jährigen einen wesentlich geringeren Anteil. Diese Altersverschiebung ist mit der Häufigkeit von Rückfällen und dadurch bedingtem protrahierten Verlauf bei den 11 - 15 Jährigen zu erklären und der Seltenheit derselben bei den 1 - 5 Jährigen. Doch besteht eine solche Altersdisposition bezüglich der Folgezustände nach H.e. sicher nur für die Fälle mit posthepatitischer Hyperbilirubinämie, welche letztere in unserem Krankengut nur die 6 - 10 und 11 - 15 jährigen Kinder befiehl.

3. In 4 Fällen zeigte die H.e. rezidivierenden Verlauf. Alle Kinder hatten eine Anamnese mit unbehandelter Ersterkrankung; lediglich in einem Fall wurde 3wöchige Bettruhe eingehalten. Bei 2 Kindern traten nach der Ersterkrankung 2 Jahre lang Schübe mit gastrointestinalen Beschwerden und typischer Stuhl- und Urinverfärbung sowie Fieber auf. Bei dem einen Kind wurde wegen der krampfartigen Bauchschmerzen, die den neuerlichen Schub begleiteten, auch an die Möglichkeit einer posthepatitischen Cholezystopathie gedacht. Bei dem anderen Kind entwickelte sich während des letzten akuten Schubes trotz nur mäßig erhöhter Bilirubinwerte ein präkomatöser Zustand, der sich aber unter intensiver Therapie zurückbildete. In diesen 2 Fällen normalisierten sich nach dem letzten Schub alle pathologischen Befunde; eine endgültige Ausheilung bleibt hier aber fraglich, da keine Nachuntersuchung erfolgen konnte.

Bei 2 weiteren Kindern bestand schon 3 Jahre bzw. 4 und 6 Jahre vor der Aufnahme in unsere Klinik eine H.e., welche nach den anamnestischen Angaben offensichtlich rezidierte. Bei uns wurden lediglich eine Erhöhung des indirekten Bilirubinwertes im Serum bei etwas vermehrter

Urobilinogenausscheidung im Harn, leichte Leber- und Milzvergrößerung und im übrigen einwandfreie Leberfunktionsproben festgestellt. Bei der Nachuntersuchung konnten in dem einen Fall weitere ikterische Schübe sowie ein indirekter Bilirubinwert von 2,37 mg% nachgewiesen werden. In den beiden letzten Fällen bestand also eine Hyperbilirubinämie nach rezidivierendem Verlauf der H.e.

4. Bei 5 Kindern beobachteten wir einen chronischen Verlauf der H.e. Zwei davon waren vom Ausbruch der H.e. an in unserer Behandlung. Bei dem einen Fall handelte es sich um einen 12 1/2 Jahre alten Knaben im Beginn der Pubertät. Auffallend bei ihm war das häufige morgendliche Erbrechen in den 4 Wochen vor Beginn der H.e.; außerdem bestand eine Kreislauf labilität mit kalten Händen und Schwindelgefühl beim Stehversuch. Den Hepatitisverlauf erschwerende Faktoren waren nicht vorhanden. Trotzdem zeigten die bis auf eine stark pathologische Galaktosebelastungsprobe nur gering veränderten Leberfunktionsproben auch nach 5monatiger intensiver Behandlung keine Rückkehr zur Norm. Auch während der anschließenden 5 Jahre langen ambulanten Behandlung wurde keine Ausheilung erzielt; es bestanden dauernd die Zeichen chronischer Hepatitis mit starker Lebervergrößerung und Verschiebung des Bluteiweißbildes ohne Ikterus und bei Wohlbefinden.

Bei dem anderen Kind handelte es sich um einen 3 Jahre alten Jungen, der mit den Zeichen einer schweren H.e. erkrankte: Es bestanden starkes Krankheitsgefühl, intensiver Ikterus, starke Leberschwellung, ein WKB von 1 - 11 und ein 3fach positiver Thymoltrübungstest. Nach 10 Wochen entwickelten sich bereits Stauungszeichen im Pfortaderkreislauf, nach 12 Wochen wurden erhebliche Verschiebungen des Bluteiweißbildes festgestellt und die Leberfunktionsproben zeigten bis auf das schnell abgesunkene Serumbilirubin trotz 5 1/2 monatiger stationärer Behandlung keine Normalisierung. Die 2 1/2 monatige ambulante Kontrolle ergab keine Änderung der Befunde. Wie das vorige Kind hatte auch dieses konstitutionelle Besonderheiten: Es war ein Frühgeborenes von 1800 g, welches sich nicht altersentsprechend entwickelte, schon ein Jahr vor der H.e. wegen einer Ernährungsstörung klinisch behandelt wurde und auch jetzt in schlechtem Allgemein- und Ernährungszustand zu uns kam. Obwohl der Knabe nur 8 Monate in unserer Beobachtung war, kann an dem Bestehen einer chronischen Hepatitis nicht gezweifelt werden.

Die übrigen 3 Kinder mit chronischem Verlauf der H.e. kamen bereits mit einer verschleppten Hepatitis in unsere Behandlung. Im ersten Fall - einem 2 Jahre alten Jungen - bestanden seit 3 Monaten die typischen Zeichen einer H.e. Bei der Aufnahme war eine Lebervergrößerung um 4 cm unter dem Rippenbogen festzustellen bei normalem Bilirubinwert und nur leicht verändertem WKB (1-8). Nach 4monatiger Behandlung war die Leberschwellung auf 2 - 3 cm unter dem Rippenbogen zurückgegangen, blieb aber während der folgenden ambulanten Kontrolle stationär. Ein Jahr danach wurden eine stark pathologische Galaktosebelastungsprobe und leicht erhöhte Serumbilirubinwerte festgestellt. 2 Jahre später wurde eine beginnende Leberzirrhose laparoskopisch gesichert; dabei zeigten alle Leberfunktionsproben einschließlich des Bluteiweißbildes normale Werte, mit Ausnahme der veränderten Galaktosebelastungsprobe.

Im zweiten Fall - einem 13 jährigen Mädchen - begann die H.e. schon 1 1/4 Jahr vor der Aufnahme; Nach einer 4wöchigen häuslichen Behandlung war sie nicht völlig ausgeheilt. Während der 9monatigen Behandlung fanden wir immer wechselnd pathologische Leberfunktionsproben und Serumbilirubinwerte, aber keine Lebervergrößerung. Dieses Bild blieb das gleiche während der 2jährigen ambulanten Behandlung; das Kind war appetitlos und hatte öfter Oberbauchbeschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit. Letztere beruhten zumindest teilweise auf einer ausgeprägten vegetativen Labilität. Es handelt sich in diesem Fall um eine noch nicht stationäre Form der chronischen Hepatitis, deren endgültiger Ausgang noch abzuwarten ist.

Im dritten Fall schließlich - einem 8 Jahre alten Mädchen - bestanden schon mit 2 Jahren ein Skleralikterus, Oberbauchbeschwerden rechts und dunkle Verfärbung des Urins. Das Kind hatte außerdem seit dem 2. Lebensjahr eine chronische Bronchitis mit Verdacht auf Bronchiektasen. Wir fanden hochpathologische Leberfunktionsproben und extreme Bluteiweißverschiebungen. Während der 4 1/2 monatigen Behandlung erfolgte zwar eine Besserung des klinischen Bildes, doch wurde schon nach 8 Wochen eine posthepatitische Leberzirrhose laparoskopisch gesichert. Während der 2jährigen ambulanten Beobachtung zeigte der insgesamt stark pathologische Leberstatus stationäre Tendenz, ohne daß wesentliche subjektive Beschwerden bestanden.

5. Einen letalen Verlauf nahmen 2 Fälle.

Beide waren nicht von Anfang an in unserer Behandlung. In dem einen Fall - einem 14 Jahre alten Mädchen - bestand schon seit 4 Wochen ein Ikterus, ohne daß strenge Bettruhe und Diät eingehalten wurden. Wir nahmen das Kind bereits in benommenem Zustand auf; das Serumbilirubin betrug 22 mg%, das WKB war extrem rechtsverbreitert (1 - 11). Nach 14 Tagen trat trotz aller therapeutischer Versuche der Tod im Coma hepaticum ein. Die Sektion ergab eine akute gelbe Leberdystrophie.

Im zweiten Fall - einem 10 Jahre alten Jungen - bestand angeblich bis 4 Wochen vor der Aufnahme völlige Gesundheit. Dann entwickelte sich ein Subikterus, und es setzten Übelkeit und Erbrechen ein. Wir stellten normale Leberfunktionsproben fest bis auf ein atypisch verändertes WKB unter 1. Schon 36 Stunden nach der Aufnahme trat der Tod im Coma hepaticum ein. Die Sektion ergab eine atypische Zirrhose. Ob bei diesen beiden Kindern wirklich eine H.e. vorlag, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, doch ist dies bei Berücksichtigung der bezüglich anderer leberschädigender Faktoren völlig leeren Anamnese wahrscheinlich.

Der Anteil der Kinder mit rezidivierendem, chronischem und letalem Verlauf an dem Gesamtkrankengut ist zu gering, um eine Aussage über deren Altersdisposition zu machen.

III. BESPRECHUNG

A. Die Verteilung der von uns erfaßten 249 Hepatitisfälle auf die verschiedenen Verlaufsformen zeigte einen

normalen Verlauf	in 84 %,
protrahierten Verlauf	in 11,6 %,
chronischen Verlauf	in 2 %,
rezidivierenden Verlauf	in 1,6 %,
letalen Ausgang	in 0,8 % der Fälle.

Eine ähnliche Einteilung des Hepatitisverlaufs im Kindesalter nimmt KREDBA (25) vor. Er unterteilt in abortive, leichte, mittelschwere, schwere und protrahierte Verlaufsform. Die drei ersteren entsprechen etwa unserem normalen Verlauf und umfassen bei ihm 96 % aller Fälle. Dagegen gibt er für den protrahierten Verlauf nur 2,4 % an; offensichtlich legt er für die Annahme eines protrahierten Verlaufs einen strengeren Maßstab an.

Die Erkrankungsdauer der H.e. ist im Erwachsenenalter deutlich länger als im Kindesalter: Nach KLIMA und RIEDER (23) hatten 78 % der von ihnen untersuchten erwachsenen Zivilpersonen eine Erkrankungsdauer bis zu 6 Monaten, 14 % eine solche bis zu 12 Monaten und schließlich brauchten 5 % bis zu 24 Monaten. Dagegen hatten bei uns 92 % der Kinder eine Erkrankungszeit bis zu 6 Monaten, 3,2 % eine solche bis zu 12 Monaten und 0,4 % eine solche bis zu 24 Monaten. Bei Erwachsenen wird nur für Soldaten ein ebenso kurzes akutes Stadium der H.e. angegeben. KUNKEL und LABBY (27) geben bei 350 Soldaten eine Erkrankungsdauer von 3 Monaten für 83 % der Fälle an, CULLINAN (5) bei 1030 Soldaten eine solche von 6 Monaten für 92 % der Fälle.

Bezüglich der Faktoren, welche einen Einfluß auf die Erkrankungsdauer der Fälle mit normalem und protrahiertem Verlauf haben, ergab sich folgendes: Von den 238 als klinisch geheilt Entlassenen dieser beiden Gruppen zeigten während der stationären Behandlung:

Nichts Auffälliges	38,6 %,
eine akute Leberschädigung I	24,4 %,
eine akute Leberschädigung II	6,7 %,
andere die H.e. komplizierende Erkrankungen	14,7 %,
eine komplizierende Erkrankung bei gleichzeitiger akuter Leberschädigung I oder II	10,5 %,
eine anamnestisch unbehandelte H.e.	1,7 %,
Spontanrückfälle oder ein Rezidiv	2,1 %,
Rückfälle nach verschleppter H.e.	1,3 %.

Zunächst ist eine Zunahme des Anteils der Fälle mit erschwerenden Momenten der beschriebenen Art mit länger werdender Krankheitsdauer gegenüber denen ohne erschwerende Momente deutlich. Bei einer Krankheitsdauer von 4 Wochen ist der unauffällige Verlauf vorherrschend. Bei 4 - 8 wöchiger Krankheitsdauer ist dagegen das Vorliegen einer starken akuten

Leberschädigung schon fast ebenso häufig wie ein unauffälliger Verlauf. Bei 8 - 12 wöchiger Krankheitsdauer überwiegen die Fälle mit einer starken akuten Leberschädigung bereits diejenigen mit unauffälligem Verlauf. Bei einer Krankheitsdauer von 3 - 6 Monaten schließlich scheint die Beeinflussung durch die Schwere des akuten Stadiums mit Serumbilirubinwerten über 8 mg% offensichtlich. Während in der Gruppe mit normalem Verlauf das Vorliegen anderer komplizierender Erkrankungen hinsichtlich der Krankheitsdauer keine besondere Bedeutung hat, haben sie hier und auch bei noch längerer Krankheitsdauer einen deutlichen Einfluß. Es handelt sich um besonders schwere infektiöse Prozesse und operative Eingriffe. Möglicherweise ist in diesen Fällen die Resistenz des Organismus gegen die H. e. herabgesetzt. KREDBA (25) weist auf die erschwerende Bedeutung von Infektionskrankheiten und Operationen besonders in der Inkubationsperiode hin. Er gibt an, daß bei 1/3 der an H. e. verstorbenen Kinder eine andere Krankheit der H. e. vorausgegangen sei. Schließlich ist die Bedeutung einer nicht oder unzureichend behandelten H. e. sowie das Auftreten von Rückfällen oder Rezidiven nicht zu übersehen; diese beiden Faktoren verursachten in über 1/3 der Fälle den protrahierten Verlauf. In dieser Gruppe findet sich auch ein Kind, bei dem eine latente Hepatopathie durch die Verabreichung von Megaphen akut exazerbierte, ein Beispiel für die erschwerende Bedeutung lebertoxischer Substanzen. Fast 1/4 der Kinder mit protrahiertem Verlauf zeigten aber keine der beschriebenen erschwerenden Momente. Von diesen sieben Fällen hatten allerdings drei konstitutionelle Besonderheiten.

Ein Einfluß des Lebensalters bei Kindern auf die Erkrankungsdauer besteht bei den Fällen mit normalem Verlauf nicht; dagegen besteht eine deutliche Disposition der 11-15 Jährigen für das Auftreten von Rückfällen und damit eines protrahierten Verlaufs, während diese Verlaufsform bei den 1-5 Jährigen in gleichem Maße zurücktritt.

Die 11 Fälle mit chronischem, rezidivierendem und letalem Verlauf lassen sich bezüglich der Ursachen dieser Verlaufsformen nicht so eindeutig einordnen wie die übrigen Fälle. Fast allen war eine schon länger bestehende verschleppte H. e. bei der Aufnahme in unsere Klinik gemeinsam; daher ist auch über erschwerende Faktoren des akuten Stadiums in diesen Fällen nichts bekannt.

Von den Patienten mit chronischem Verlauf waren nur zwei vom Beginn der H.e. an in unserer Behandlung. Das eine Kind zeigte einen stürmischen Verlauf mit "Akuter Leberschädigung I", das andere einen schleichenden Verlauf mit geringen Hepatitissymptomen und keinerlei erschwerenden Momenten. Beide boten jedoch ausgeprägte konstitutionelle Besonderheiten.

Von 3 Fällen mit chronischem Verlauf, die schon eine verschleppte H.e. in der Anamnese aufwiesen, hatte das eine Kind ausgeprägte konstitutionelle Besonderheiten, das andere zusätzlich eine chronische Bronchitis mit Verdacht auf Bronchiektasen.

Die 2 Kinder mit letalem Ausgang der H.e. kamen bereits im Präcoma nach 4wöchiger Hepatitisanamnese in unsere Klinik. Das eine Kind starb an einer akuten gelben Leberdystrophie, das andere an einer typischen Leberzirrhose. Die Ursache des letalen Ausgangs in diesen beiden Fällen kann nicht nur in einer mangelhaften Behandlung gesehen werden; denn auch bei anderen Kindern mit unzureichender Behandlung heilte die H.e. vollständig aus. Hier könnten auch die Virulenz des Erregers und die Abwehrlage des Organismus eine Rolle spielen.

Wichtige Beziehungen ergeben sich zwischen den bei der Nachuntersuchung gefundenen Folgezuständen und den oben geschilderten Verlaufsformen der H.e.

Eine chronische Hepatitis und eine Zirrhose entwickelte sich nur bei den Kindern, die von vornherein einen chronischen Verlauf der H.e. zeigten. Sicher ist dabei eine wesentliche Ursache die Verknennung und Verschleppung der akuten H.e. bis zur stationären Aufnahme. Andererseits wird aber die Ansicht von KALK (18, 21) bestätigt, daß es eine primärchronische Form der H.e. gibt; bei dieser spielen konstitutionelle Faktoren eine wichtige Rolle.

Von den Nachuntersuchten nach normalem Verlauf zeigen 16,5 % (siehe Tabelle 3 auf S. 17) Folgezustände ihrer Hepatitis, von denjenigen nach protrahiertem Verlauf 26,3 % (siehe S. 20 unten). Es handelt sich dabei um die Entwicklung einer latenten Hepatopathie und einer Hyperbilirubinämie. 14 von 15 Kindern mit einer latenten Hepatopathie hatten einen normalen Verlauf; dagegen hatten nur 5 von 11 Kindern mit einer Hyperbilirubinämie einen normalen Verlauf der H.e. Bei normalem Verlauf ent-

wickelte sich eine latente Hepatopathie mit 2/3 aller Fälle weitaus am häufigsten nach 4-8 wöchiger Erkrankungsdauer, am seltensten war sie nach 8-12 wöchiger Krankheitsdauer. Bezüglich des Auftretens einer Hyperbilirubinämie ergibt sich eine ähnliche Verteilung.

Entsprechend ist auch die Zahl der endgültig Ausgeheilten bei den Kindern mit 4-8 wöchiger Krankheitsdauer am niedrigsten. Weiter ergibt sich eine starke Häufung des Vorkommens latenter Hepatopathien bei Kindern mit "Akuter Leberschädigung I"; dagegen sind diese Folgezustände wesentlich seltener nach komplizierenden Erkrankungen und unauffälligem Verlauf der akuten H.e. Dementsprechend ist die Zahl der endgültig Ausgeheilten bei den Kindern mit "Akuter Leberschädigung I" auffallend niedrig.

Die Häufigkeit besonders der latenten Hepatopathie, in geringerem Maße auch der Hyperbilirubinämie, als Folgezustand sowohl der Fälle mit "Akuter Leberschädigung I" wie auch derjenigen mit 4-8 wöchiger Dauer des akuten Stadiums kann nicht als Zufall betrachtet werden, nachdem bereits ausgeführt wurde, daß eine "Akute Leberschädigung I" eine 4-8 wöchige Krankheitsdauer wesentlich mitbedingt. Eine Analyse ergibt, daß tatsächlich 5 der 10 Kinder mit latenter Hepatopathie nach 4-8 wöchiger Krankheitsdauer gleichzeitig eine "Akute Leberschädigung I" aufwiesen: Es handelt sich dabei 3 mal um extreme Thymoltrübungswerte und besonders starke Lebervergrößerung bei nur mäßigem Ikterus. Auch von den 4 Kindern mit einer Hyperbilirubinämie nach 4-8 wöchiger Krankheitsdauer hatten zwei eine "Akute Leberschädigung I", welche aber nur in einem überdurchschnittlich starken Ikterus bestand. Nach diesen Zusammenhängen kann an einer besonderen Disposition der Fälle mit einer "Akuten Leberschädigung I" für die Entwicklung einer latenten Hepatopathie nach H.e. nicht gezweifelt werden.

Der 15. Fall einer latenten Hepatopathie sowie 4 der Fälle mit einer Hyperbilirubinämie entfallen auf die Gruppe mit protrahiertem Verlauf. Auffälligerweise hatten diese 5 Kinder mit einer bleibenden Leberschädigung nach protrahiertem Verlauf einen bezüglich erschwerender Faktoren unauffälligen Verlauf der akuten H.e. Von den 4 Kindern mit einer Hyperbilirubinämie hatten 3 bereits bei der Entlassung aus stationärer Behandlung leicht erhöhte oder an der Grenze der Norm liegende Bilirubinwerte. Wie dieser Verlauf zu erklären ist, bleibt offen.

Lediglich bei dem einzigen Fall einer latenten Hepatopathie in dieser Gruppe bestand auch äußerlich deutliche konstitutionelle Abartigkeit. Im übrigen ist bei protrahierter Verlaufsform die starke Heilungstendenz auffällig, welche den Einfluß der verschiedenen diesen Verlauf bestimmenden Faktoren aufzuheben scheint: Von den nachuntersuchten 19 Kindern dieser Verlaufsform waren 14 endgültig ausgeheilt. Die Ausheilungsquote der Fälle mit protrahiertem Verlauf (73,7 %) kommt damit der Gesamtausheilungsquote unseres Krankengutes (78,2 %) sehr nahe. Auf die günstige Prognose des protrahierten Verlaufs der H.e. weist auch KREDBA (25) hin. Es ist anzunehmen, daß es sich zumindest bei einem Teil unserer Fälle mit protrahiertem Verlauf um die von KALK (18,21) als persistierende Form der H.e. bezeichnete Verlaufsform handelt, welche er prognostisch ebenfalls günstig beurteilt.

Die Ausheilungsquote der Fälle mit normalem Verlauf liegt mit 83,5 % etwa um den gleichen Wert über wie die der Fälle mit protrahiertem Verlauf unter der Gesamtausheilungsquote. Aus der besprochenen Verteilung der posthepatitischen Folgezustände auf die normale und protrahierte Verlaufsform der H.e. ergibt sich die Folgerung, daß die Spätprognose für Kinder mit normalem Verlauf nicht immer günstiger zu stellen ist als diejenige für Kinder mit protrahiertem Verlauf.

Die restlichen 2 Fälle mit einer Hyperbilirubinämie entwickelten sich nach rezidivierendem Verlauf der H.e. Ein Einfluß der Konstitution auf den Spätverlauf ist nach dem Ausgeführten bei den Fällen mit normalem Verlauf sehr selten, dagegen bei denjenigen mit protrahiertem Verlauf häufig; ebenso bei den Kindern mit chronischem Verlauf. Er kann bei den Kindern mit rezidivierendem und letalem Verlauf nicht sicher beurteilt werden.

Bezüglich der Einhaltung der vorgeschriebenen Diät nach Entlassung aus der stationären Behandlung stellen wir in der Tab. 5 die 78 Fälle mit restitutio ad integrum den 64 Fällen mit einem posthepatitischen Folgezustand gegenüber.

Diätdauer nach Entlassung	Fälle mit restitutio ad integrum	Fälle mit posthepatitischem Folgezustand
bis 4 Wochen	5 = 6,4 %	2 = 3,12 %
1-3 Monate	37 = 47,5 %	26 = 40,6 %
3-6 Monate	15 = 19,25 %	7 = 10,94 %
6-12 Monate	8 = 10,25 %	11 = 17,2 %
1-2 Jahre	3 = 3,85 %	3 = 4,69 %
länger als 2 Jahre	-	5 = 7,81 %
unsicher	7 = 8,9 %	7 = 10,94 %
keine Diät	3 = 3,85 %	3 = 4,69 %
insgesamt	78	64

Tabelle 5

Wie die Aufstellung zeigt, wurde die Diät in beiden Gruppen von der überwiegenden Mehrheit der Kinder eingehalten. In beiden Gruppen war die Zahl der Kinder gleich groß, welche keine Diät einhielten oder von denen keine sicheren Angaben darüber gemacht wurden. Die Diätdauer zeigt in beiden Gruppen ähnliche Werte. Eine Diätdauer von mehr als 6 Monaten ist häufiger bei den Fällen mit posthepatitischem Folgezustand, eine solche unter 6 Monaten häufiger bei jenen mit restitutio ad integrum. Über den allgemein anerkannten Einfluß der Einhaltung einer Leberdiät auf den Verlauf der H.e. kann bei unserem Krankengut also nicht viel ausgesagt werden. Erstaunlich ist jedoch die vollständige Ausheilung einiger Kinder, welche gar keine Leberdiät einhielten.

B. Ein Vergleich unserer Nachuntersuchungsergebnisse kann bezüglich des Kindesalters nur mit denen TRZIONKAs (47) und ter MEULENs (32) erfolgen, da nur sie bisher repräsentative Nachuntersuchungsergebnisse mitgeteilt haben. Es werden jedoch jeweils die Nachuntersuchungsergebnisse für das Erwachsenenalter gegenübergestellt. Die Angaben TRZIONKAs

basieren auf den Akten eines Versorgungsamtes; bei allen seinen Fällen handelt es sich um Patienten, welche besonderen Kriegseinwirkungen unterlagen. Seine Zahlen über Fälle im Kindesalter betreffen 56 Patienten im Alter bis zu 19 Jahren; außerdem macht er Angaben über den Hepatitisverlauf von 379 Fällen aller Altersklassen. Die Nachuntersuchung der MEULENs betrifft 162 Kinder im Alter bis zu 15 Jahren; von diesen wurden jedoch nur 74 Kinder poliklinisch nachuntersucht, während die übrigen auf Grund eines detaillierten Fragebogens beurteilt wurden. Unsere eigenen Nachuntersuchungsergebnisse sind daher wegen der höheren Fallzahl, der Art des Krankengutes und der guten Untersuchungsbedingungen besonders repräsentativ.

Die Ausheilungsquote bei uns liegt mit 111 Fällen oder 78,2 % niedriger als bei der MEULEN mit 85,2 %. Auch TRZIONKA gibt für die bis zu 9jährigen Kinder eine wesentlich höhere Zahl (90,9 %) an; dagegen für die 10-19jährigen eine kleinere (68,9 %). Die Angaben bei Erwachsenen schwanken zwischen 72 % (47), 80 % (40, 42), 81,6 % (28) und 90 % (21). Damit ist die Ausheilungsquote im Kindesalter etwa die gleiche wie im Erwachsenenalter.

Die Letalität unseres Krankengutes liegt mit 2 Todesfällen bei 0,8 %. Diese Zahl ist ebenso wie die der MEULENs (2,9 %) nicht repräsentativ: Einmal wegen der relativ geringen Fallzahl; zum anderen deswegen, weil unsere beiden Kliniken zwar nur einen Bruchteil der Durchschnittsfälle von H.e. erfassen, sicher aber einen wesentlich größeren Prozentsatz der schwer verlaufenden Fälle. KREDBA (25) gibt eine Letalität von 0,09 % an und stützt sich dabei auf ein Krankengut von 11 000 Kindern, die in einer Zentralklinik für Infektionskrankheiten behandelt wurden. Verlässliche Angaben über die Letalität im Erwachsenenalter wurden aus der großen Zahl von Hepatitiskranken der Armeen des 2. Weltkrieges gewonnen: Für die amerikanische Mittelmeerarmee 0,18 % (2), für die Schweizer Armee 0,28 % (34), für 1030 Fälle der englischen Armee in Afrika ebenfalls 0,28 % (5). Allerdings wurde noch eine wesentlich geringere Letalität von 0,04-0,08 % für Soldaten (11) und eine wesentlich höhere von 0,33 und 1 % für Zivilpersonen (15) gefunden. Unter Zugrundelegung der Zahl KREDBAs ist an einer geringeren Letalität im Kindesalter nicht zu zweifeln.

Eine latente Hepatopathie entwickelte sich bei 15 unserer Fälle oder 10,6 %. Eine ganz ähnliche Zahl für das Kindesalter gibt die MEULEN an

mit 11,8 % seiner Fälle; auch die Angabe TRZIONKAs von 9,1 % für die bis zu 9jährigen und von 20 % für die 10-19jährigen Patienten liegt im gleichen Häufigkeitsbereich. Für das Erwachsenenalter gibt TRZIONKA 12,7 % an, KÜHN und HITZELBERGER (26) dagegen 54,7 % ihrer 300 nachuntersuchten Fälle. Der hohe Anteil von Fällen mit latenter Hepatopathie bei KÜHN und HITZELBERGER erklärt sich wohl daraus, daß sie unter dieser Bezeichnung auch jene Fälle einreihen, die außer subjektiven Beschwerden keinerlei faßbaren pathologischen Befund bieten.

Eine Leberzirrhose fanden wir in 2 Fällen oder 1,4 %. ter MEULEN gibt eine Zirrhosehäufigkeit von 0,6 % an, TRZIONKA findet bei den Kindern seines Krankengutes keinen Fall von Zirrhose. Die Entwicklung einer chronischen Hepatitis sahen wir bei 3 oder 2,1 % aller nachuntersuchten Kinder. Während TRZIONKA für die 10-19jährigen 1 Fall oder 2,22 %, für die bis zu 9jährigen keinen Fall einer chronischen Hepatitis angibt, findet ter MEULEN keinen Fall. Das vollständige Fehlen von Fällen mit chronischer Hepatitis bei ter MEULEN ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß sie bei der schriftlichen Befragung nicht erfaßt wurden. Es gibt Fälle chronischer Hepatitis mit nur geringen subjektiven Beschwerden. Das Fehlen von Patienten mit einer Leberzirrhose bei TRZIONKA läßt sich mit seiner relativ kleinen Fallzahl erklären. Die Häufigkeit der chronischen Hepatitis im Erwachsenenalter wird ganz verschieden angegeben: 1 % (45), 1,71 % (27), 1,9 % (15), 2,8 % (23), 4 % (42), 5 % (21), 6,1 % (47), 10,4 % (28), 5-18 % (30) und schließlich 23,8 % (48). Das gleiche gilt von der Zirrhosehäufigkeit: 0,53 % (42), unter 1 % (6), 1 % (11), 1,8 % (47), 2-3 % (20), 9 % (30), 13 % (7).

Die Häufigkeit von chronischer Hepatitis und Zirrhose nach H.e. liegt also bei den Kindern unseres Krankengutes im unteren Bereich der Angaben vieler Autoren für das Erwachsenenalter.

Insgesamt 12 Fälle (4,8 %) unseres Krankengutes hatten Rückfälle. Bei 8 Kindern erfolgten sie während der akuten Phase, bei 4 weiteren bestand ein rezidivierender Verlauf über Jahre. In 7 Fällen war eine Verschleppung der H.e. vor stationärer Aufnahme die Ursache, in 5 Fällen erfolgten die Rückfälle ohne ersichtliche Ursache. In der Literatur wird für die Rückfallquote bei Erwachsenen 2,8 % (23) und 14 % (27) angegeben. Unsere Werte für das Kindesalter liegen also auch hier im unteren Bereich der Angaben für das Erwachsenenalter. Der ungünstige Einfluß von Rück-

fällen auf den Hepatitisverlauf geht eindeutig aus unseren Beobachtungen hervor und ist allgemein hinlänglich bekannt. Bedeutsam ist das Auftreten einer Hyperbilirubinämie nach rezidivierendem Verlauf der H.e. in 2 Fällen unseres Krankengutes.

Eine posthepatitische Hyperbilirubinämie trat in unserem Krankengut bei 11 Kindern oder 7,7 % auf. Damit liegen wir weit über den Angaben von TRZIONKA mit 2,22 % für die 10-19jährigen Patienten und ter MEULEN mit 1,2 % seiner Fälle. Für die Häufigkeit der Hyperbilirubinämie nach H.e. im Erwachsenenalter werden folgende Zahlen angegeben: 1 % (47), 2 % (27), 6 % (23), 7,9 % (37) und 7,6 % (28). Unsere Befunde entsprechen damit bei Berücksichtigung dieser Autoren der Ansicht von KALK, WILDHIRT und TRZIONKA, daß posthepatitische Hyperbilirubinämien mit steigendem Lebensalter abnehmen. Allerdings geben einige Autoren auch für das Erwachsenenalter hohe Quoten einer posthepatitischen Hyperbilirubinämie an: 12,4 % (41), 31,8 % (26) und sogar 50 % (48). Die Prognose der Hyperbilirubinämie nach H.e. ist günstig; das geht aus langjährigen Kontrolluntersuchungen hervor, welche KALK und WILDHIRT bei zahlreichen Patienten durchführten.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

1. An Hand der Krankengeschichten wurden die Befunde von 249 Kindern ausgewertet, welche im Zeitraum von 1950-1960 in der Universitätskinderklinik Berlin wegen einer H.e. stationär behandelt wurden. 142 (57 %) dieser Kinder wurden 3 Wochen bis 9 1/2 Jahre nach ihrer Entlassung poliklinisch nachuntersucht.

2. Die Einteilung des gesamten Krankengutes erfolgte in bestimmte Verlaufsformen; dabei entfielen auf den

normalen Verlauf

(Krankheitsdauer bis zu 3 Monaten)

84 %

protrahierten Verlauf (Krankheitsdauer bis zu 24 Monaten)	11,6 %
chronischen Verlauf	2,0 %
rezidivierenden Verlauf	1,6 %
letalen Verlauf	0,8 % der Fälle.

Die Krankheitsdauer der akuten H.e. war dabei im Kindesalter wesentlich kürzer als im Erwachsenenalter. Es wurde die Bedeutung verschiedener Faktoren für den unterschiedlichen Verlauf der H.e. untersucht.

Für eine Krankheitsdauer der akuten H.e. zwischen 1 und 3 Monaten war wesentlich das Bestehen stark pathologischer Leberfunktionsproben und Bilirubinwerte im Serum. Für eine Krankheitsdauer der H.e. von über 3 Monaten bis zu 2 Jahren waren von wesentlicher Bedeutung extrem hohe Serumbilirubinwerte, zusätzliche schwere infektiöse Prozesse und operative Eingriffe, eine nicht rechtzeitig einsetzende Behandlung, rezidivierender Verlauf und schließlich konstitutionelle Momente.

Rückfälle und damit ein protrahierter Verlauf waren besonders häufig bei den 11-15jährigen Kindern. Für den rezidivierenden und den letalen Verlauf war mangelhafte Behandlung zu Beginn der H.e. eine wesentliche Ursache.

3. Die poliklinische Nachuntersuchung ergab in

- 78,2 % der Fälle Ausheilung,
- 10,6 % der Fälle eine latente Hepatopathie,
- 7,7 % der Fälle eine Hyperbilirubinämie,
- 2,1 % der Fälle eine chronische Hepatitis,
- 1,4 % der Fälle eine Leberzirrhose.

Dabei war die Ausheilungsquote der Fälle mit normalem Verlauf relativ niedrig (83,5 %) und diejenige der Fälle mit protrahiertem Verlauf relativ hoch (73,7 %).

93 % der latenten Hepatopathien entwickelten sich nach normalem Verlauf. Auffallend war dabei einerseits das Vorherrschen der Fälle mit besonders stark pathologischen Leberfunktionsproben im akuten Stadium und einer 4-8wöchigen Krankheitsdauer; andererseits das Zurücktreten der Fälle mit extrem hohen Serumbilirubinwerten bei nur gering pathologischen Leberfunktionsproben und einer 8-12wöchigen Erkrankungsdauer. Die restlichen 7 % der Fälle mit latenter Hepatopathie traten nach protrahiertem Verlauf der H.e. auf.

Dagegen entfielen auf die Kinder mit normalem Verlauf trotz ihrer Überzahl nur 45,4 % der Fälle mit einer Hyperbilirubinämie; auf die Kinder mit protrahiertem Verlauf 36,4 % und auf diejenigen mit rezidivierendem Verlauf 18,2 % der Hyperbilirubinämien. Von diesem Folgezustand wurden also die Kinder mit protrahierter und rezidivierender Verlaufsform der H.e. wesentlich häufiger befallen.

Eine chronische Hepatitis oder Leberzirrhose entwickelte sich infolge mangelhafter Behandlung des akuten Stadiums der H.e. und beim Bestehen einer besonderen Konstitution.

Konstitutionelle Faktoren waren auch bei der Entstehung einer latenten Hepatopathie unverkennbar.

Eine Altersdisposition für alle posthepatitischen Folgezustände zeigten die 6-10jährigen Kinder.

4. Während der Frühverlauf der H.e. im Kindesalter also günstiger ist und die Letalität niedriger als im Erwachsenenalter, muß für die verschiedenen Folgezustände nach H.e. auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse angenommen werden, daß sie in nahezu der gleichen Häufigkeit auftreten wie im Erwachsenenalter. Das gleiche gilt auch für das Auftreten von Rückfällen. Posthepatitische Hyperbilirubinämien treten im Kindesalter häufiger auf als im Erwachsenenalter.

A N H A N G

Erläuterungen für die Tabelle I

Spalte		<u>Befunde bei akuter Hepatitis</u>
1	=	Fall-Nummer
2	=	Alter in Jahren
3	=	Maximales Bilirubin im Serum bis 5 mg% über 5 mg% über 8 mg%
4	=	Lebervergrößerung in cm unter dem Rippenbogen
5	=	Weltmann. Koagulations-Band (WKB) Maximalwert Röhrchen Nr.
6	=	Thymoltrübungs-Reaktion Maximalwert
7	=	Maximale Galaktoseausscheidung in g nach 2 Std. nach mehr als 3 Std.
8	=	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase-Test (SGPT) Maximaler Wert in Wroblewski-E
9	=	Zeitdauer in Wochen, bzw. Monaten bis zur Normalisierung der Befunde
9a	=	Pathologische Befunde bei Entlassung
10	=	Komplizierende Erkrankungen in unmittelbarem Zusammenhang mit der Hepatitis
11	=	Hepatitis-Anamnese mit mangelhafter Behandlung
12	=	Rückfälle in Wochen nach Hepatitisbeginn
13	=	Rezidivierende Hepatitis
14	=	Konstitutionelle Besonderheiten

Spalte	<u>Nachuntersuchungsbefunde</u>
15	= Intervall zwischen akuter Hepatitis und Nachuntersuchung in Jahren bzw. Monaten
16	= Diätdauer nach Hepatitis in Monaten
17a	= Unverträglichkeit von Fett, Süßem, Hülsenfrüchten vor Hepatitis, nach Hepatitis
17b	= Andere gastrointestinale Beschwerden vor Hepatitis, nach Hepatitis
17c	= Leberschmerzen vor Hepatitis, nach Hepatitis
18	= Bilirubin im Serum in mg%
19	= Urobilinogen im Urin in der Kälte
20	= Lebervergrößerung in cm unter dem Rippenbogen
21	= Milzvergrößerung in cm unter dem Rippenbogen
22	= Weltmann. Koagulations-Band (WKB) Röhrchen Nr.
23	= Thymoltrübungs-Reaktion
24	= Elektrophoretische Eiweißverschiebung
25	= Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase-Test (SGPT) in Wroblewski-E
26	= Blutsenkungsreaktion nach 1 Stunde / 2 Stunden
27	= Restbefund bzw. Folgezustand nach Hepatitis

Tabelle I

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	9a	10	11	12	13	14	15	16	17a	17b	17c	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
502/55		6	2,7	1	1-8	+	2,34		4		+					5 1/2	6				0,53	1		1-8			11	4/8	isolierter Restbefund	
1282/56		12	2,06	1	1-7,5	+	1,36		4		+					4	1	(+)			0,96	1		1-7,5			4,5	7/19	isolierter Restbefund	
156/57		5	1,26	1	1-7,5	+	0,69		12		+					3 1/2					0,45	+		1-8			6,2	5/18	isolierter Restbefund	
902/57		6 1/2	3,14	2	1-8	+	0,55		4 1/2		+					3 1/3	12	+			1,62			1-5				5/14	Hyperbilirubinämie	
684/58		7	4,99	2	1-7,5	+			8		+					2 1/2	3		(+)		0,67			1-7,5			6,8	3/11	isolierter Restbefund	
2078/59		13	4,28	1	1-8	+			5 1/2		+					10/12	2-3			+	0,48			1-7			4,8	3/8	latente Hepatopathie	
754/53		6 4/12	4,88	2	1-9	+	1,21 1,17		7	Th +						7 1/2	3		+		1,04	(+)		1-7					Hyperbilirubinämie	
1167/53		7		1 1/2	1-7	+	+		8	Leber I QF						7	1-2				0,53	+		1-8				2/4	isolierter Restbefund	
1167/54		8	2,7	1 1/2	1-7,5		2,9		6							6	6			(+)	1,20			1-7,5					Hyperbilirubinämie	
1787/59		6 1/2	1,33	1/2	1-7	+			5 1/2							10/12					0,64	(+)	1	(+)	1-6			10/18	isolierter Restbefund	
1506/55		6	3,04	1	1-7,5		0,44		3 1/2							5	3		+		0,67			1-6			8,0	10/25	isolierter Restbefund	
921/56		8	3,12	1/2	1-8	+	1,32		5							4 1/3	3	+	Fett	+	+	0,80			1-7				9/20	latente Hepatopathie
225/55		5	3,08	2	1-8	++			12							5 2/3		+		(+)	0,59		1/2		1-7,5			4/8	latente Hepatopathie	
439/57		10 1/2	0,82	2	1-7	+	2,02		8							3 1/2	Diet	+	+		0,40			1-6				7/19	isolierter Restbefund	
129/57		15	3,8	1 1/2	1-7,5	+			8							3 2/3	3	+	+	+	0,37			1-8				3/8	latente Hepatopathie	
817/59		8 3/4	4,47	2	1-7	++		448	5		+					1 1/2	Diet		+	+	0,40		1 1/2	1-6			2,5	9/19	latente Hepatopathie	
1129/52		9 1/2		13,6 3 1/2			++		8							2 1/2-3 1/2		+	Fett	+	0,66		2	1-7,5					latente Hepatopathie	
1201/57		9	7,8	1	1-8	++	0,31		6							3	3				1,04			1-6				8/20	Hyperbilirubinämie	
403/58		7	5,96	2	1-7,5	+			4							2 2/3	6	+			0,56			1-7			9,0	4/10	isolierter Restbefund	
1416/59		4 1/2	5,37	1 1/2	1-8	+++			7 1/2	Ubg +						1				(+)	0,43		1	1-6				14/35	latente Hepatopathie	
348/58		7 3/4	4,25	3	1-7,5	+			4						+	2 2/3	12	+	+	+	0,51			1-7,5			5,5	2/8	latente Hepatopathie	
494/60		4 1/2	2,53	3	1-8				8			+				7/12	3		+		0,43			1-7,5				8/22	isolierter Restbefund	
1421/59		8	3,46	1 1/2	1-8	+++			4	Th +		+		+	+	1 2/12	12			+	0,61		1/2	1-7,5			30,0	4/12	latente Hepatopathie	
1845/58		6 1/2	6,63	2	1-7,5	+		810	44						+	2		+	+	+	0,40		1 1/2	1-7,5				9/24	latente Hepatopathie	
686/54		5 1/2	4,32	3	1-7,5	+++			6	Th + Leber I QF						6 1/3	24	+		+	0,85		1/2	1-7,5			7,0	2/5	latente Hepatopathie	
667/56		8	5,14	1 1/2	1-7,5	+		17 Tage								4 1/2	3	+	Fett	+	0,61		1	1-8			7,0	5/10	latente Hepatopathie	
684/57		9	5,54	1	1-8	+	4,5		7							3 1/2	2	+	Fett	+	0,93		(+)	1-7				3/8	latente Hepatopathie	
952/52		7 1/2	6,18	1		+	7,3		5	path. Gal. Th +						8 1/2	Diet kurz				2,26 1,72	Ø		1-7,5				6/13	Hyperbilirubinämie	
54/55		14	5,82	2	1-8		3,90		8							5 2/3	2	+	+	+	(+)	0,45	+	1-7,5			5,9	8/19	latente Hepatopathie	
1972/59		11 2/3		12,51 2 1/1	1-8	++			7 1/2 Mon. 6 Mon. 4 Mon.							3/12	Diet				0,59		1/2	1-8	+		2,0	7/17	isolierter Restbefund	
953/56		11	5,72	2	1-8	+	1,67			Bil 1,82						4	1 1/2				1,31			1-7,5				5/14	Hyperbilirubinämie	
143/57		12	2,04	2	1-10	+	0,88									3 2/3	3				1,44			1-7				2/5	Hyperbilirubinämie	
1423/57		10	2,73	3	1-7,5				12	Bil 0,93						3 bis 3 1/2	Diet			+	1,09-2,17	(+)	0-1	1-6 1-7,5			4,2	6/15 15/30	Hyperbilirubinämie	
1392/58		10 1/2	4,36	1	1-8	+		42	12	Bil 0,99					+	1/12-3	Diet				0,8-1,6	(+)	1/2-2	0-1 1-7,5			8,0		Hyperbilirubinämie	
977/58		13	1,62	1	1-7			15	8	Bil 1,62		+	+			2 1/3	Diet	+			2,37		1	(+)	1-7			3/9	Hyperbilirubinämie	
1846/58		14	1,52	1	1-7,5		0,94		8	Bil 1,1		+	+																	Hyperbilirubinämie
487/55		12 1/2	3,64	1	1-8		5,77		keine Ausheilung nach 5 Monaten		+				+	5 1/2	Diet				(+)	2 wechs. derb	1-7,5-1 1/2	meist -			leicht erhöht b. normal			chronische Hepatitis
655/52		3 1/3	4,68	2	1-11	+++	2,7		keine Ausheilung nach 5 1/2 Mon.						+	2/12	Diet			+	0,57		1 1/2	1-9	+	+				chronische Hepatitis

Tabelle I (Fortsetzung)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	9a	10	11	12	13	14	15	16	17a	17b	17c	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
2092/59	13 2/3	1,89	1	1-8			15-18	keine Ausheilung während 9 Mon.		+	+			+	1 1/2	Diät		+	+	0,67 1,70				1-7,5 1-8				erhöht	chronische Hepatitis
1907/58	8 1/2	2,74	1-2	1-9	+++	5,06	730	keine Ausheilung nach 4 1/2 Mon.		+	+				2	Diät				wechselnd 1/2- erh. + 2 1-9		1/2- 1-9					stark erhöht	Leber-Zirrhose	
1340/56	2 1/3		bis 4	1-8				3 1/2 Mon. laparoskop. subchr. H.			+				4 1/4	Diät				normale 2- Werte 0		2- 1-8						Leber-Zirrhose	
971/58	10	4,78	2	1-8	+		690	7		+					2 1/3	1 1/2				0,77 (+)	1		1-7				2/4	isolierter Restbefund	
1699/58	5 1/2	1,68	1 1/2	1-7,5	+			3		+					2	3				0,59			1-8					isolierter Restbefund	
978/54	9 1/2	3,90	1	1-8	+	2,01		8 1/2	WKB 1-8						6	12		+		0,45			1-8				6/15	isolierter Restbefund	
408/55	5	3,02	2	1-8	++			8							5 1/2	11		+		0,29	1		1-7,5			10,0	20/40	isolierter Restbefund	
1368/56	7	3,6	2					6			+				4	12				0,43			1-8				4/10	isolierter Restbefund	
965/59	4	1,76	3	1-7	+			8							1 1/2	3				0,29	1		1-6				10/23	isolierter Restbefund	
1312/59	7	3,03	2	1-8	++		253	10							1 2/12					0,67			1-8			9,8	1/3	isolierter Restbefund	
1867/59	8 1/3	4,76	am Ribo.	1-8	+			9	WKB 1-8					+	11/12	4				0,56	(+)		1-8				7/18	isolierter Restbefund	
952/54	9 2/3	6,44	2	1-8	++			9							6	3				0,51			1-8				18/36	isolierter Restbefund	
422/56	4 1/3	5,72	2	1-8	+			9	Leber 1 1/2 QF						4 1/2	kurz				0,27	1		1-7,5				4/8	isolierter Restbefund	
744/56	11	5,98	1/2	1-8	+	3,88		5							4 1/2	6				0,77 (+)			1-7,5				6/15	isolierter Restbefund	
939/58	10	6,65	2	1-8	+		50	6							2 1/3	12				0,53	1/2		1-8				10/15	isolierter Restbefund	
646/59	9 1/2	6,1	1/2	1-7,5			15	6							1 1/2	6				0,26	1		1-7,5				1/2	isolierter Restbefund	
1936/59	5	6,09	3	1-8	+			5 1/2						+	1	6				0,35	1		1-7				3/9	isolierter Restbefund	
1432/60	10	5,30	2	1-8	+		650	10-12				5 u. 8 W.			3 W. 5 W. 6	Diät				0,56			1-8			15,4		isolierter Restbefund	
1204/54	7 1/2	7,02	2 1/2	1-8	+	2,41		15		+	+	+				11				0,43	1 1/2		1-7,5				18/37	isolierter Restbefund	
1105/54	6	5,52	3	1-7,5	+	1,48		13	Leber 1 1/2 QF	+					6			(+)		0,69	1		1-7					isolierter Restbefund	
1116/52	2 1/2	4,16	3		++			länger als 4 Mon.						+	8	Diät	+	+	(+)	0,64			1-6			6,7	7/20	latente Hepatopathie	
1311/57	6 1/2	2,7	2	1-8	+			7							3	3				0,64	1		1-8			6,0	2/3	isolierter Restbefund	
1347/57	6 1/2	7,22	2	1-8	++			7 1/2		+					3	6		+		0,48	1		1-7					isolierter Restbefund	
1039/54	6 1/4	5,30	2	1-8	+	4,08		9	WKB 1-8	+					6	24				0,34	1/2		1-8			14,0	5/12	isolierter Restbefund	
666/56	4 2/3	21,64	2	1-8		2,21		4 Mon.		+	+			+	4	12	+	+		0,45	1/2		1-7,5				5/10	isolierter Restbefund	
610/60	6 1/4	5,77	1	1-8	++		727	7 Mon.		+					1/12	Diät				0,62 (+)	1/2		1-6,5 (+)					isolierter Restbefund	

Tabelle II

Die Häufigkeit der im akuten Stadium der Hepatitis festgestellten komplizierenden Erkrankungen bei den Nachuntersuchten (Nur Fälle mit normalem Verlauf).

Erkrankungen	Akute Hepatitis		Nachuntersuchung					
			kein patho- logischer Befund	hämolyt. Störung	latente Hepato- pathie	isolier- ter Rest- befund		
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	Zahl	Zahl	
<u>Infekte im Nasen- Rachenraum</u>	26	38,8	15	55,6				5
Otitis media	8		4					3
Angina	10		6					2
Racheninfekt	8		5					
<u>Infektionskrankheiten</u>	16	23,9	4	14,8				
Varizellen	8		1					
Mumps	3		1					
Scharlach	2							
Keuchhusten	2		1					
Röteln	1		1					
<u>Pyodermien</u>	8	11,95	3	11,1				
Furunkulose	4		2		1			
Panaritium	4		1					
<u>Operative Eingriffe</u>	5	7,46	2	7,41				
Appendect. 2,								
Tonsillekt. 1	3							
Antrotomie	1		1					
Hüftoperation	1							
Sonstige Erkrankungen	9	13,44	3	11,1				1
Rheumatismus	1				1			
Mitralvitium (Endocard.)	1	4,48						1
Reaktion auf Polioimpfung	1							1
Insgesamt	67		27		1	1		8

Tabelle III

Alterszusammensetzung

Alter in Jahren	Zahl der Hepatitis-fälle insgesamt	Normaler Verlauf						Protrahierter Verlauf					
		Gesamt-zahl	Nachunter-sucht	Kein patho-logischer Befund	hämolyt. Störung	latente He-patopathie	isolierter Restbefund	Gesamtzahl	Nachunter-sucht	Kein pathol. Befund	hämolyt. Störung	latente Hepato-pathie	isolierter Restbefund
- 1	4 (1,6 %)	3 (1,43 %)	2 (1,73 %)	2 (2,9 %)				1 (3,45 %)	1 (5,26 %)	1 (11,1 %)			
1- 5	73 (29,3 %)	66 (31,6 %)	34 (29,3 %)	24 (34,8 %)		3 (21,4 %)	7 (25 %)	5 (17,25 %)	4 (21,06 %)	2 (22,2 %)		1	1
6-10	118 (47,4 %)	102 (48,8 %)	64 (55,15 %)	32 (46,4 %)	5	8 (57,1 %)	19 (67,9 %)	12 (41,4 %)	7 (36,84 %)	2 (22,2 %)	2		3
11-15	54 (21,7 %)	38 (18,17 %)	16 (13,8 %)	11 (15,9 %)		3 (21,4 %)	2 (7,1 %)	11 (37,9 %)	7 (36,84 %)	4 (44,5 %)	2		1
Summe	249	209	116	69	5	14	28	29	19	9	4	1	5

Literaturverzeichnis

1. Aschoff, L.: Die Erkrankungen der steinfreien Gallenwege, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 44, 261 (1932)
2. Barker, M. H.,
R. B. Capps u. F. W. Allen: J. Amer. med. Assoc. 128, 997 (1945)
3. Benda, R. und
F. Wewalka: Wien. Z. inn. Med. 30, 47 (1949)
4. Bergmann, G. v.: Klinik der Krankheiten der Leber und Gallenwege. In Schwiegk-Jores Lehrbuch d. inn. Med., 6. u. 7. Aufl., Bd. 1, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1949.
5. Cullinan, E. R., R. C. King
und J. S. Rivers: Brit. med. J. I, 1315 (1958)
6. Damodaran, K.: Brit. med. J. I, 1079 (1948)
7. Eppinger, H.: Die hepatolienalen Erkrankungen, Berlin, Springer 1920
8. Frazer, E. M. R.: Ibid. I, 701 (1935), zitiert nach Wyllie, W. G. und M. F. Edmunds
9. Glover, J. A. und
J. Wilson: Lancet I, 722 (1931), zitiert nach Wyllie, W. G. u. M. F. Edmunds
10. Gros, H. und E. Kirnberger:
Ärztl. Wschr. 7, 1051 (1952)
11. Gutzeit, K.: Münch. med. Wschr. 92, 1161 (1950)
12. Heimpel, H., H. Franz
und H. Schuboth: Klin. Wschr. 40, 1029 (1962)
13. Hiller, E.: Dtsch. med. Wschr. 73, 546 (1948)
14. Horstman, D. M.,
W. P. Havens jr. und
J. Deutsch: J. of Pediatr. 30, 381 (1947)

15. Jakobi, J. und
Mertens, E.: Dtsch.med. Wschr. 75, 1323 (1950)
16. Kalk, H.: Dtsch.med. Wschr. 72, 308 (1947)
17. Kalk, H.: Dtsch.med. Wschr. 72, 471 (1947)
18. Kalk, H.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 63, 177 (1957)
19. Kalk, H.: Dtsch.med. Wschr. 75, 1317 (1950)
20. Kalk, H. und
E. Wildhirt: Med. Klin. 50, 1093 (1955)
21. Kalk, H. u. E. Wildhirt: Internist 1, 141 (1960)
22. Kleinschmidt, H.: Kinderärztl. Praxis 7, 489 (1936)
23. Klima, R. u. H. Rieder: Wien. med. Wschr. 109, 416 (1959)
24. König, H.: Frankf. Z. Path. 59, 219 (1947)
25. Kredba, V.: Med. Klin. 53, 136 (1958)
26. Kühn, H. A. und
A. Hitzelberger: Dtsch. med. Wschr. 77, 1562 (1952)
27. Kunkel, H. G., D. H. Labby
und C. L. Hoagland: Ann. of Int. med. 27, 202, 209 (1947)
28. MacLagan, N. F.: Brit. med. J. 4518, 197 (1947)
29. Mann, F. D.: Gastroenterol. 9, 651 (1947)
30. Markoff, N. G.: Schweiz. med. Wschr. 80, 5, 93 (1950)
31. Mateer, J. G. u. J. J. Baltz: J. Amer. med. Assoc. 133, 909 (1947)
32. ter Meulen, V.: Diss. Göttingen 1960
33. Montford, T. M.: Brit. med. J. I, 330 (1934), zitiert nach Wyllie,
W. G. und M. F. Edmunds
34. Müller, Th.: Schweiz. med. Wschr. 77, 796 (1947)
35. Murphy, E. S. und
R. B. Johns: J. Pediatr. 42, 707 (1953)
36. Pickles, W. N.: Brit. med. J. I, 944 (1930), zitiert nach Wyllie,
W. G. und M. F. Edmunds

37. Post, J.: Ann.Int. Med. 33, 1378 (1950)
38. Rappaport, E. M. und G. Klatskin: Rev. of Gastroenterol. 14, 17 (1947)
39. Roholm, K. u. P. Iversen: Act. med. Scand. (Schwed.) 102, 1 (1939)
40. Schoen, R.: Dtsch. med. Wschr. 72, 457 (1947)
41. Selander, P.: Act. paediatr. (Stockh.) Suppl. 4, Bd. 23, 3 (1939)
42. Störmer, A.: Dtsch. med. Wschr. 71, 250 (1946)
43. Straehler, F.: Diss. Berlin 1961
44. Stroebe, F.: Die Krankheiten der Leber und Gallenwege. In: G. v. Bergmann und R. Staehelins Handbuch d. inn. Med., 3. Aufl. Bd. III, Teil 2, Berlin, Springer 1938
45. Swift, W. E.: Amer. J. med. Sci. 210, 18 (1945)
46. Teusch, W.: Med. Klin. 44, 1539 (1949)
47. Trziona, G.: Diss. Frankfurt 1956
48. Tumen, H. J. u. E. M. Cohn: Rev. of Gastroenterol. 12, 92 (1949)
49. Voegt, H.: Münch. med. Wschr. 89, 76 (1942)
50. Weisse, K.: Z. Kinderheilk. 71, 136 (1952)
51. Werner, E. u. F. Straehler: Arch. Kinderheilk. 167, 247 (1962)
52. Wyllie, W. G. und M. F. Edmunds: Lancet II, 553 (1949)

Lebenslauf

Ich wurde am 6. Mai 1936 als Sohn des Rechtsanwalts Dr. Helmut Ruge und seiner Ehefrau Lotte Ruge in Berlin geboren.

Die Grundschule besuchte ich in Berlin und Niedersachsen. Die Reifeprüfung bestand ich nach 9jährigem Besuch eines Realgymnasiums 1955 in Berlin. Ich studierte vorklinische Medizin zunächst in Berlin und dann in Freiburg i. Breisgau, wo ich 1957 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Nach einem einjährigen Studienaufenthalt in den U. S. A. studierte ich klinische Medizin wieder in Berlin und bestand dort im Frühjahr 1962 das medizinische Staatsexamen.

Als Medizinalassistent war ich 3 Monate an der Universitätskinderklinik Berlin tätig und dann 8 Monate an der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Seesen am Harz.

Danach war ich 4 Monate an der geburtshilflichen und gynäkologischen Abteilung des Mütterheims vom Roten Kreuz in München.

Augenblicklich arbeite ich in einer Landpraxis in Oberbayern.

